



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

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

(11)



1-0051869

(51)^{2020.01} C07D 413/06; A61K 31/4439; A61K 31/4725; A61K 31/517; C07D 413/14; A61P 3/00; A61P 31/00; C07D 413/10; A61K 31/4245; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2021-07143

(22) 29/05/2020

(86) PCT/IB2020/055110 29/05/2020

(87) WO2020/240493 03/12/2020

(30) 10-2019-0064666 31/05/2019 KR

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/05/2022 410A

(73) Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (KR)

8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea

(72) LEE, Chang Sik (KR); OH, Jung Taek (KR); YUN, Hokeun (KR); SONG, Hyeseung (KR); KIM, Hyunjin Michael (US).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

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

(21) 1-2021-07143

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng và được phẩm chứa hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), và hữu hiệu trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; ung thư; bệnh nội tiết; bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; các bệnh về mắt và phần phụ ở mắt; các bệnh về tuần hoàn; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh về da và mô dưới da; bệnh về hệ thống cơ xương và bệnh mô liên kết; và quái thai hoặc dị tật, và sai cấu trúc nhiễm sắc thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

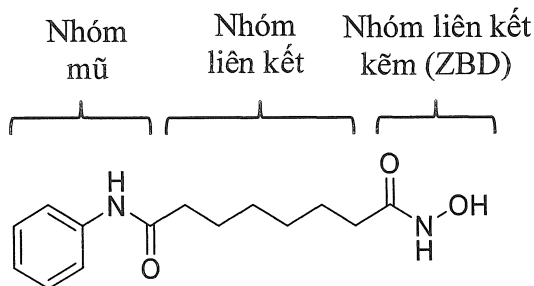
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da, trong khi panobinostat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

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

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

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

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



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

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

Tài liệu kỹ thuật có liên quan

(Tài liệu Sáng chế 1) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2011/091213 (được công bố vào ngày 28 tháng 7 năm 2011): ACY-1215

(Tài liệu Sáng chế 2) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2011/011186 (được công bố vào ngày 27 tháng 1 năm 2011): Tubastatin

(Tài liệu Sáng chế 3) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/052110 (được công bố vào ngày 11 tháng 4 năm 2013): Sloan-K

(Tài liệu Sáng chế 4) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/041407 (được công bố vào ngày 28 tháng 3 năm 2013): Cellzome

(Tài liệu Sáng chế 5) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/134467 (được công bố vào ngày 12 tháng 9 năm 2013): Kozi

(Tài liệu Sáng chế 6) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/008162 (được công bố vào ngày 17 tháng 1 năm 2013): Novartis

(Tài liệu Sáng chế 7) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/080120 (được công bố vào ngày 06 tháng 6 năm 2013): Novartis

(Tài liệu Sáng chế 8) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/066835 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

(Tài liệu Sáng chế 9) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/066838 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

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

(Tài liệu Sáng chế 11) Sáng chế quốc tế có số công bố WO 2013/066839 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

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

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh

thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh, bao gồm các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm việc sử dụng một lượng dược phẩm có hiệu quả điều trị bao gồm các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

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

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

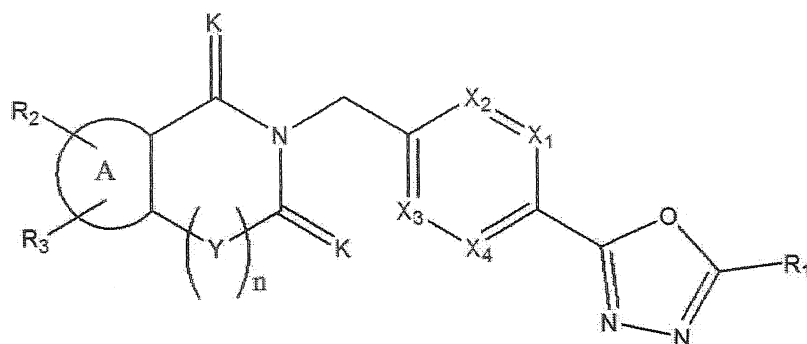
Mục tiêu khác nữa của sáng chế là đề xuất sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc các muối dược dụng của chúng trong sản xuất thuốc phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

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

Các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit

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

[Công thức hóa học I]



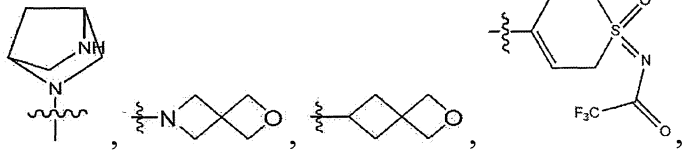
trong đó,

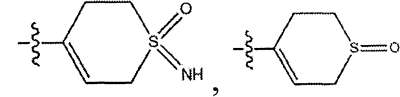
X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

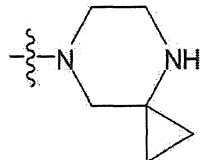
trong đó mỗi R_0 độc lập với nhau là hydro, halogen, $-C_{1-7}$ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc $-O-C_{1-7}$ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh khi ít nhất hai trong số X_1 đến X_4 là CR_0 ,

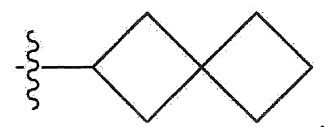
R_1 là $-C_{1-5}$ haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, halogen, $\begin{matrix} R_x \\ | \\ \text{---}N\text{---} \\ | \\ R_y \end{matrix}$, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được

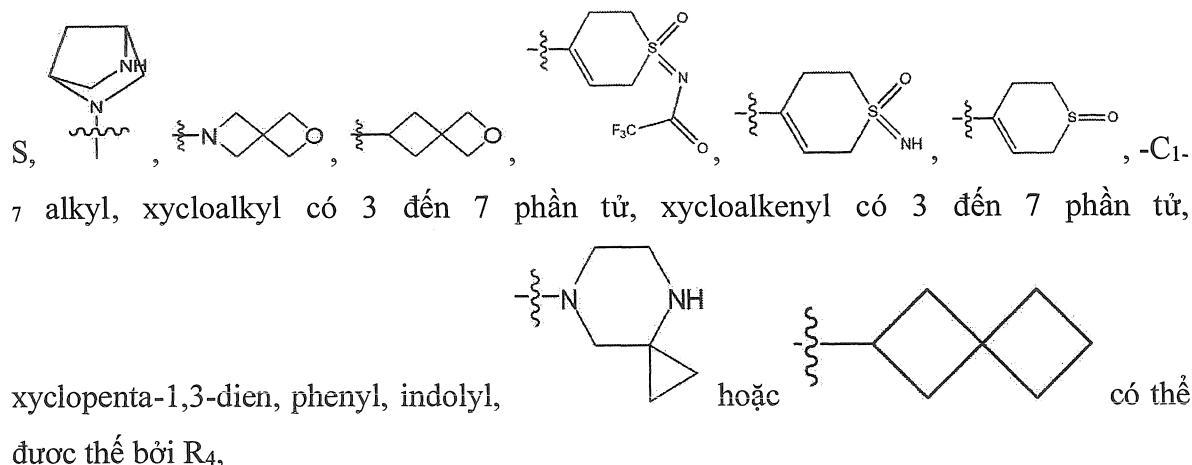
chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, ,

, $-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, xycloalkenyl có

3 đến 7 phần tử, xyclopenta-1,3-dien, phenyl, indolyl,  hoặc



{trong đó ít nhất một hydro của heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc



R_4 là halogen, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{C}_{1-7}$ haloalkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-7}$ alkyl-OH, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, haloxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_6$, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- R_7 , $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{O}-\text{R}_8$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ hoặc $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$,

trong đó R_5 là $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, xyclopenta-1,3-dien hoặc phenyl,

R_6 là $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, xyclopenta-1,3-dien hoặc phenyl,

R_7 là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroaryl có 5 đến 6 phần

tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xyclopenta-1,3-dien hoặc phenyl,

R_8 là $-C_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, xyclopenta-1,3-dien hoặc phenyl,

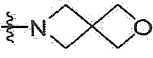
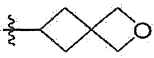
R_9 và R_{10} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl,

R_{11} và R_{12} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl, và

R_{13} và R_{14} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

R_x và R_y độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{15}R_{16}$, H, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], $-C_{1-7}$ alkyl-O-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử],

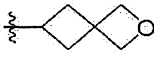
{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], $-C_{1-7}$ alkyl-O-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử] có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, halogen, $-O-C_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến

7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, $-CF_3$,  hoặc , và

R_{15} và R_{16} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

K là O hoặc S,

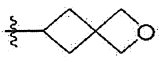
Y là CR_aR_b , NR_c hoặc liên kết đơn,

R_a và R_b độc lập với nhau là hydro, $-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{17}R_{18}$, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-C_{1-7}$ alkyl-C(=O)- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-C(=O)-O- C_{1-7} alkyl, hoặc R_a và R_b được liên kết với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, {trong đó ít nhất một hydro của C_{1-7} alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{17}R_{18}$, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-C_{1-7}$ alkyl-C(=O)- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-C(=O)-O- C_{1-7} alkyl có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, halogen, -O- C_{1-7} alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, $-CF_3$,  hoặc , và

R_{17} và R_{18} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

R_c là hydro, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-7}$ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1

đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xyclopenta-1,3-dien, phenyl, -C(=O)-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C(=O)-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], -C(=O)-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C(=O)-phenyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl hoặc -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-NR₂₁R₂₂,

{trong đó ít nhất một hydro của -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C₁₋₇ alkyl-phenyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-NR₁₉R₂₀, -C₁₋₇ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xyclopenta-1,3-dien, phenyl, -C(=O)-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C(=O)-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], -C(=O)-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C(=O)-phenyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl hoặc -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-NR₁₉R₂₀ có thể được thế bởi -C₁₋₇ alkyl, halogen, -O-C₁₋₇ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C(=O)-O-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl-C₁₋₅ haloalkyl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, -S(=O)₂-C₁₋₇ alkyl, -CF₃,  hoặc , và

R₁₉ và R₂₀ độc lập với nhau là H hoặc -C₁₋₇ alkyl},



là phenylen hoặc heteroarylen (heteroarylen) có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

halogen là F, Cl, Br hoặc I, và

n là 0 hoặc 1.

Trong phần mô tả, các thuật ngữ được sử dụng trong định nghĩa nhóm thế của hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophthalimit theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dùng của chúng như sau.

Theo sáng chế, thuật ngữ “thế” có nghĩa là nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon của một hợp chất được thay thế bằng một nhóm thế khác, và vị trí được thế không giới hạn ở một vị trí nhất định, miễn là nguyên tử hydro đó được thế, cụ thể là, vị trí mà nhóm thế có thể được thế. Nếu có hai hoặc nhiều sự thay thế thì hai hoặc nhiều nhóm thế có thể giống hoặc khác nhau.

Theo sáng chế, thuật ngữ “halogen” đại diện cho nguyên tố thuộc nhóm halogen và bao gồm, ví dụ, flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iot (I).

Theo sáng chế, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có số nguyên tử cacbon xác định trừ khi có quy định khác.

Theo sáng chế, thuật ngữ “haloalkyl” có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro liên kết với hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có số nguyên tử cacbon xác định được thay thế bằng halogen trừ khi có quy định khác.

Theo sáng chế, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” có nghĩa là hydrocacbon no mạch vòng có chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S. Các ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, pyrrolidonyl, piperidonyl, morpholidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxetanyl, tetrahydro-2H-pyrany, morpholiny, thiomorpholiny, oxazolidinonyl, và thiazolidinonyl.

Theo sáng chế, thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” bao gồm ít nhất một liên kết đôi và có nghĩa là hydrocacbon không no mạch vòng có chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S. Các ví dụ về heteroxycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn, tetrahydropyridinyl, dihydrofuranyl, và 2,5-dihydro-1H-pyrollyl.

Theo sáng chế, thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là nhóm thơm dị vòng có chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn, furanyl, pyrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và triazinyl.

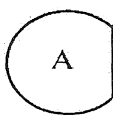
Theo sáng chế, thuật ngữ “xycloalkyl” có nghĩa là hydrocacbon no mạch vòng có chứa số nguyên tử cacbon xác định. Các ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Theo sáng chế, thuật ngữ “haloxycloalkyl” có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro liên kết với hydrocacbon no mạch vòng có chứa số nguyên tử cacbon xác định được thế bằng halogen trừ khi có quy định khác.

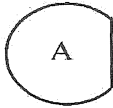
Theo sáng chế, thuật ngữ “xycloalkenyl” có nghĩa là hydrocacbon không no mạch vòng bao gồm số nguyên tử cacbon xác định và bao gồm ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ về xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl và xycloheptenyl.

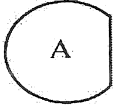
Theo sáng chế, thuật ngữ “liên kết đơn” có nghĩa là một nguyên tử không có trong một vị trí tương ứng. Ví dụ, nếu Y là liên kết đơn trong cấu trúc X-Y-Z, thì X và Z liên kết trực tiếp để tạo thành cấu trúc X-Z.

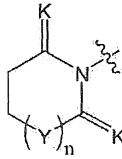
Theo sáng chế, ngoài các nhóm thế nói trên, “ $\text{---}\frac{\text{X}}{\text{Y}}\text{---}$ ” có nghĩa là điểm liên kết của nguyên tử, được liên kết với phần còn lại của phân tử hoặc phần còn lại của đoạn phân tử trong cấu trúc hóa học.

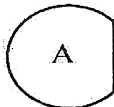


Theo sáng chế, đại diện cho một cấu trúc được hợp nhất bằng cách chia sẻ hai nguyên tử cacbon với một vòng khác, và hai nguyên tử cacbon dùng chung/hợp nhất

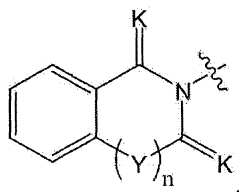
có nghĩa là hai nguyên tử được sắp xếp thành một hàng. Ví dụ,  có nghĩa là phenylen hoặc heteroarylen có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn

từ nhóm bao gồm N, O hoặc S. “Heteroarylen có 5 đến 6 phần tử”  có nghĩa là furanylen, pyrolylen, thiophenylen, thiazolylen, isothiazolylen, imidazolylen, triazolylen, tetrazolylen, pyrazolylen, oxazolylen, isoxazolylen, pyridinylen, pyrazinylen, pyridazinylen, pyrimidinylen, triazinilen và tương tự, bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S. Trong trường hợp này, phenylen và heteroarylen được hợp nhất bằng cách chia sẻ hai nguyên tử cacbon với một vòng khác (một vòng chứa Y có

công thức hóa học I, có cấu trúc được biểu diễn bởi ). Trong trường hợp này, hai nguyên tử cacbon được hợp nhất bằng cách chia sẻ trong phenylen hoặc heteroarylen có 5 đến 6 phần tử được sắp xếp thành một hàng trong số các nguyên tử cacbon tạo thành vòng

khác (vòng chứa Y có công thức hóa học I). Ví dụ, nếu  là phenylen, công thức

hóa học I có thể chứa cấu trúc

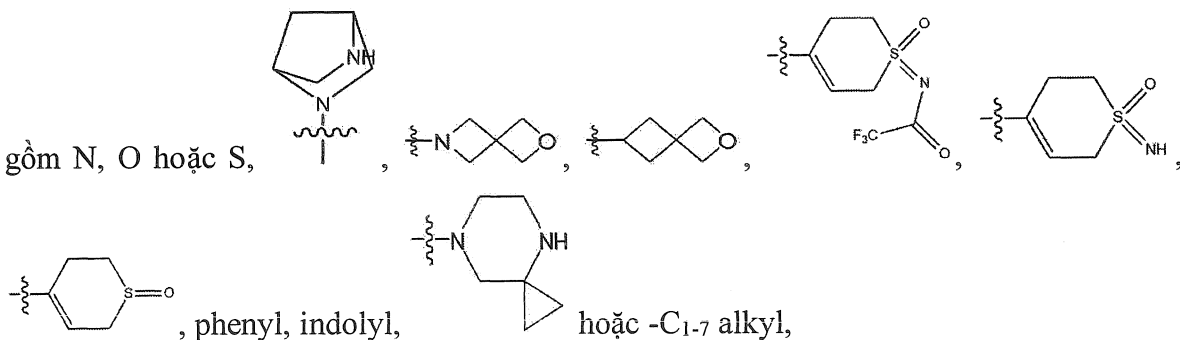


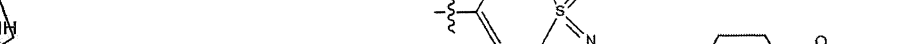
Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, trong đó:

X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

trong đó R_0 là hydro, halogen hoặc -O-C₁₋₇ alkyl,

R_1 là -C₁₋₅ haloalkyl,

$$\begin{array}{c} R_x \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ R_y \end{array}$$




 S, phenyl, indolyl, hoặc -C₁₋₇ alkyl có thể được thế bởi R₄,

*C12CC3CC(C1)OC3C2, -C₁₋₇

trong đó R_5 là $-C_{1-7}$ alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

R_6 là $-C_{1-7}$ alkyl,

R_7 là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

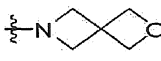
R_8 là $-C_{1-7}$ alkyl,

R_9 và R_{10} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl,

R_{11} và R_{12} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl, và

R_{13} và R_{14} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

R_x và R_y độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{15}R_{16}$, H, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử],

{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử] có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, halogen, $-O-C_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, $-CF_3$,  hoặc , và

R_{15} và R_{16} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

K là O hoặc S,

Y là CR_aR_b , NR_c hoặc liên kết đơn,

R_a và R_b độc lập với nhau là hydro, $-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{17}R_{18}$, hoặc R_a và R_b được liên kết với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{17}R_{18}$ có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, halogen, $-O-C_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, $-CF_3$,  hoặc , và

R_{17} và R_{18} độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},

R_c là hydro, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{19}R_{20}$, $-C_{1-7}$ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xyclopenta-1,3-dien, phenyl, $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -phenyl, $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl, $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl- $NR_{21}R_{22}$,

{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-NR₁₉R₂₀, $-C_{1-7}$ alkyl-xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, xyclopenta-1,3-dien, phenyl, $-C(=O)$ -heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -xycloalkyl [trong trường hợp này, xycloalkyl là xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử], $-C(=O)$ -heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C(=O)$ -phenyl, $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl, $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C(=O)$ - C_{1-7} alkyl-NR₁₉R₂₀ có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, halogen, $-O$ - C_{1-7} alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-C(=O)$ -O- C_{1-7} alkyl, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl- C_{1-5} haloalkyl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, $-S(=O)_2$ - C_{1-7} alkyl, $-CF_3$,  hoặc , và

R₁₉ và R₂₀ độc lập với nhau là H hoặc $-C_{1-7}$ alkyl},



là phenylen hoặc heteroarylen (heteroarylen) có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

halogen là F, Cl, Br hoặc I, và

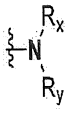
n là 0 hoặc 1.

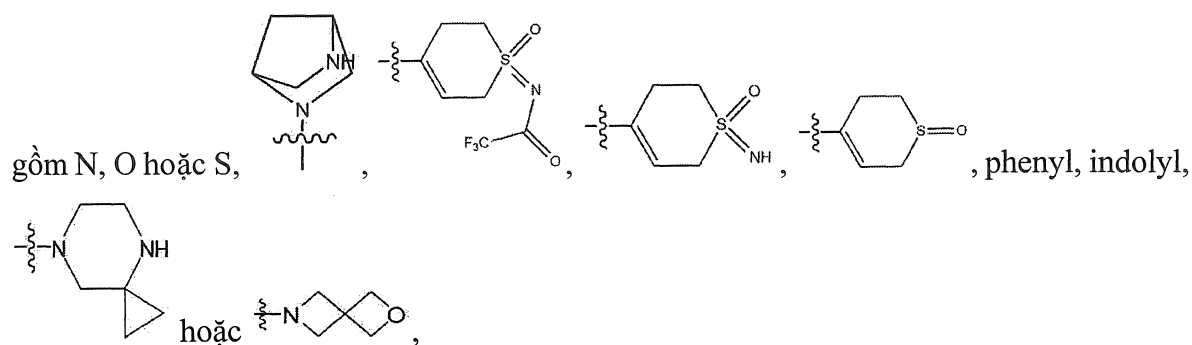
Ngoài ra, theo phương án thực hiện cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, trong đó:

X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

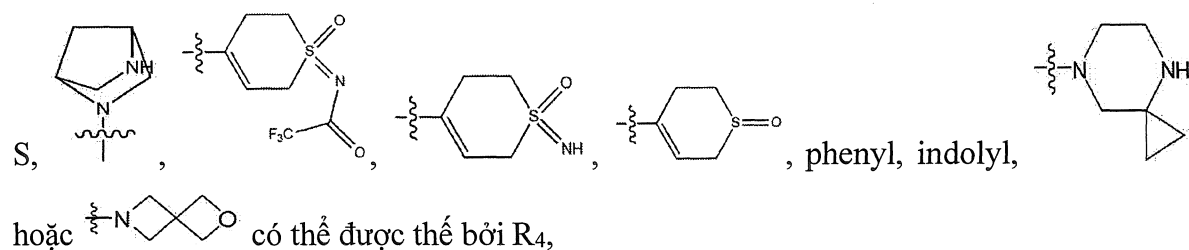
R_0 là hydro hoặc halogen,

R_1 là $-C_{1-5}$ haloalkyl,

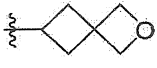
R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, halogen, , heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao



{trong đó ít nhất một hydro của heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc



R_4 là halogen, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ haloalkyl, $-O-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl-OH, $-C(=O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, haloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử

bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, , -C₁₋₇ alkyl-C(=O)-R₅, -C₁₋₇ alkyl-R₇, -C₁₋₇ alkyl-O-R₈, -NR₉R₁₀ hoặc -C(=O)-NR₁₁R₁₂,

trong đó R₅ là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

R₇ là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R₈ là -C₁₋₇ alkyl,

R₉ và R₁₀ độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl, và

R₁₁ và R₁₂ độc lập với nhau là H hoặc -C₁₋₇ alkyl},

R_x và R_y độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-NR₁₅R₁₆,

{trong đó R₁₅ và R₁₆ độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl},

K là O,

Y là CR_aR_b, NR_c hoặc liên kết đơn,

R_a và R_b độc lập với nhau là hydro hoặc -C₁₋₇ alkyl, hoặc R_a và R_b được liên kết với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R_c là hydro, -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C₁₋₇ alkyl-phenyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-NR₁₉R₂₀,

{trong đó ít nhất một hydro của -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], -C₁₋₇ alkyl-phenyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1

đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-NR₁₉R₂₀ có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, -O- C_{1-7} alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl- C_{1-5} haloalkyl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C(=O)-O-C_{1-7}$ alkyl, và

R₁₉ và R₂₀ độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl},



là phenylen,

halogen là F hoặc Br, và

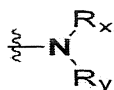
n là 0 hoặc 1.

Theo phương án thực hiện cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, trong đó:

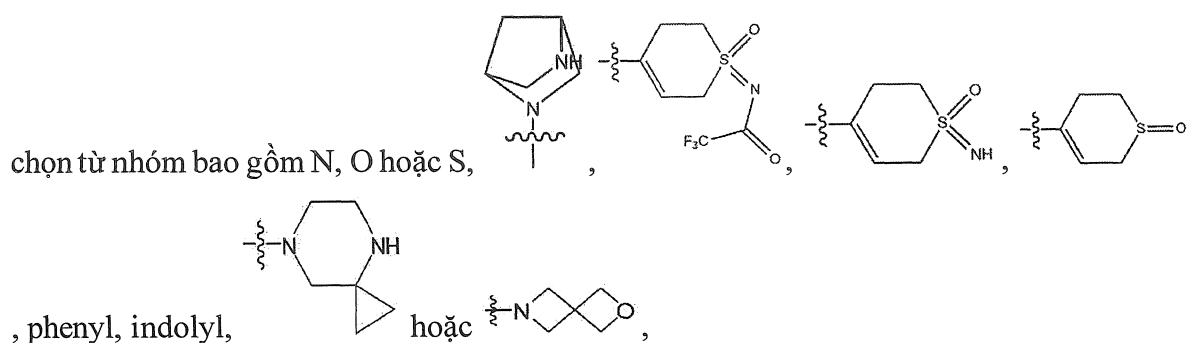
X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CR₀ hoặc N,

R₀ là hydro hoặc F,

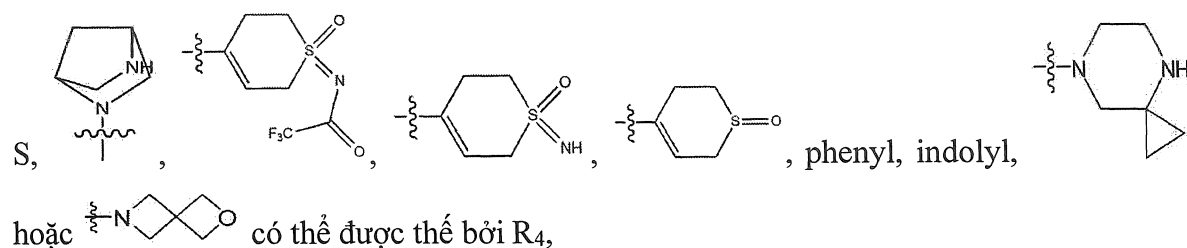
R₁ là CF₂H,



R₂ và R₃ độc lập với nhau là H, F, Br, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được



{trong đó ít nhất một hydro của heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc



hoặc có thể được thế bởi R₄,

R₄ là F, -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ haloalkyl, -O-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-OH, -C(=O)-O-C₁₋₇ alkyl, -S(=O)₂-C₁₋₇ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, haloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C₁₋₇ alkyl-C(=O)-R₅, -C₁₋₇ alkyl-R₇, -C₁₋₇ alkyl-O-R₈, -NR₉R₁₀ hoặc -C(=O)-NR₁₁R₁₂,

trong đó R₅ là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

R₇ là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R₈ là -C₁₋₇ alkyl,

R₉ và R₁₀ độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl, và

R₁₁ và R₁₂ độc lập với nhau là H hoặc -C₁₋₇ alkyl},

R_x và R_y độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{15}R_{16}$,

{trong đó R_{15} và R_{16} độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl},

K là O,

Y là CR_aR_b , NR_c hoặc liên kết đơn,

R_a và R_b độc lập với nhau là hydro hoặc $-C_{1-7}$ alkyl, hoặc R_a và R_b được liên kết với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R_c là hydro, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{19}R_{20}$,

{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl hoặc $-C_{1-7}$ alkyl- $NR_{19}R_{20}$ có thể được thế bởi $-C_{1-7}$ alkyl, $-O-C_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl- C_{1-5} haloalkyl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C(=O)-O-C_{1-7}$ alkyl, và

R_{19} và R_{20} độc lập với nhau là $-C_{1-7}$ alkyl},



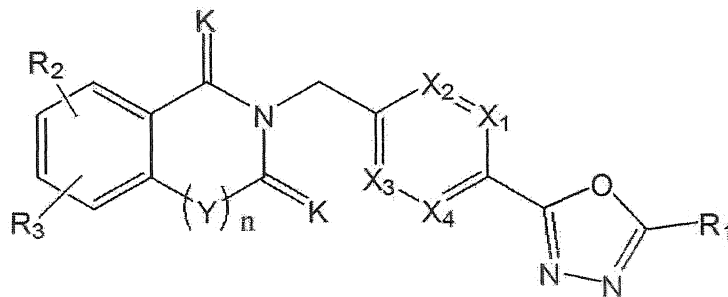
là phenylen,

halogen là F hoặc Br, và

n là 0 hoặc 1.

Theo phương án thực hiện cụ thể của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I-1 sau đây:

[Công thức hóa học I-1]

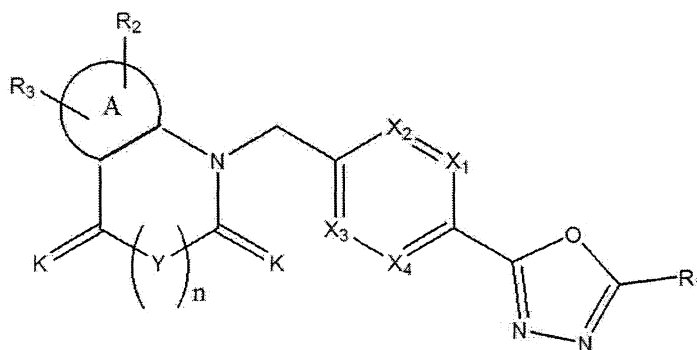


trong đó

X_1 đến X_4 , R_1 đến R_3 , Y , K và n giống như được định nghĩa ở công thức hóa học I.

Sáng chế đề xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit được biểu diễn bởi công thức hóa học II sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dùng của chúng:

[Công thức hóa học II]



trong đó,

A , X_1 đến X_4 , R_1 đến R_3 , Y , K và n giống như được định nghĩa ở công thức hóa học I.

Theo phương án thực hiện cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II trên đây, trong đó:

X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

R_0 là hydro,

R_1 là CF_2H ,

R_2 và R_3 là H,

K là O,

Y là NR_c ,

R_c là $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl,

{trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S] hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl có thể được thế bởi heteroaryl- C_{1-5} haloalkyl [trong trường hợp này, heteroaryl là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S]},



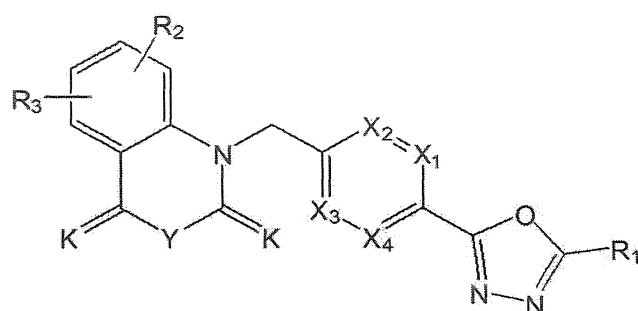
là phenylen,

halogen là F, và

n là 1.

Theo phương án thực hiện cụ thể của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II trên đây có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II-1 sau đây:

[Công thức hóa học II-1]



trong đó,

X_1 đến X_4 , R_1 đến R_3 , Y , K và n giống như được định nghĩa ở công thức hóa học I.

Sáng chế đề xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophthalimit được mô tả ở bảng 1 dưới đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Bảng 1

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

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

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

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

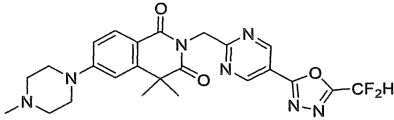
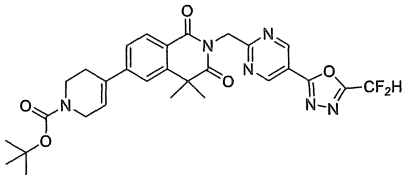
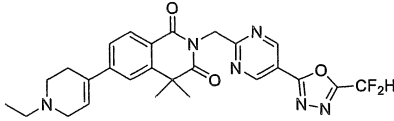
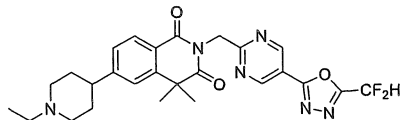
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

32

33

34

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
153		154	
155		156	

Hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophthalimit theo sáng chế có thể chứa ít nhất một cacbon không đối xứng, và do đó có thể tồn tại dưới dạng raxemat (chất triệt quang), hỗn hợp raxemat, đồng phân đối quang đơn (đồng phân quang học), hỗn hợp các đồng phân không đối quang và đồng phân không đối quang tương ứng của chúng. Các đồng phân lập thể có thể được phân tách bằng cách tách theo phương pháp thông thường trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể như, sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc tương tự. Ngoài ra, các đồng phân lập thể tương ứng của các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophthalimit theo sáng chế có thể được tổng hợp lập thể đặc hiệu bằng cách sử dụng một loạt các nguyên liệu ban đầu và/hoặc chất phản ứng tinh khiết về mặt quang học thường được biết đến.

Theo sáng chế, thuật ngữ “dược dụng” có nghĩa là được chấp nhận về mặt sinh lý và không gây ra phản ứng dị ứng thông thường như rối loạn tiêu hóa và chóng mặt, hoặc các phản ứng tương tự khác, khi được sử dụng cho người, và thuật ngữ “muối” có nghĩa là muối được điều chế theo phương pháp thông thường dưới dạng muối cộng axit được tạo thành bởi axit tự do dược dụng, và phương pháp điều chế muối dược dụng thường được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, các muối ion vô cơ được điều chế từ canxi, kali, natri, magie và các chất tương tự; muối axit vô cơ được điều chế từ axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iotic, axit hydroiotic, axit pecloric, axit sulfuric và các chất tương tự; muối axit hữu cơ được điều chế từ axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, 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 cacbonic, axit vanilic, v.v...; muối axit sulfonic được điều chế từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic và các loại tương tự; muối axit amin được điều chế từ glyxin, arginin, lysin, v.v...; muối amin được điều chế từ trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, v.v...; và tương tự, nhưng muối theo sáng chế không bị giới hạn bởi danh sách được liệt kê. Theo sáng chế, các muối được ưu tiên sử dụng bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic, axit phosphoric, axit sulfuric và axit tartaric.

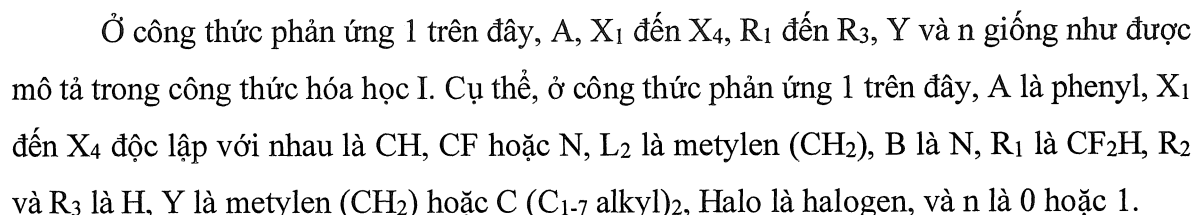
Phương pháp sản xuất hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

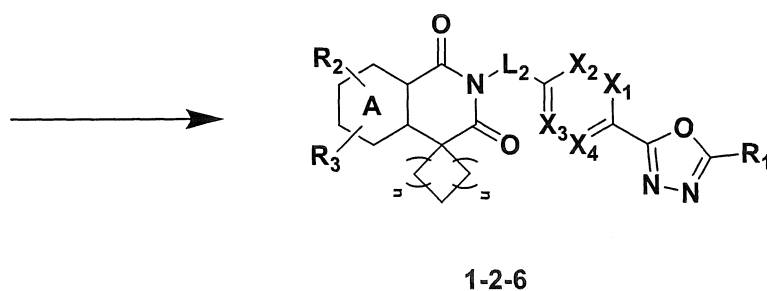
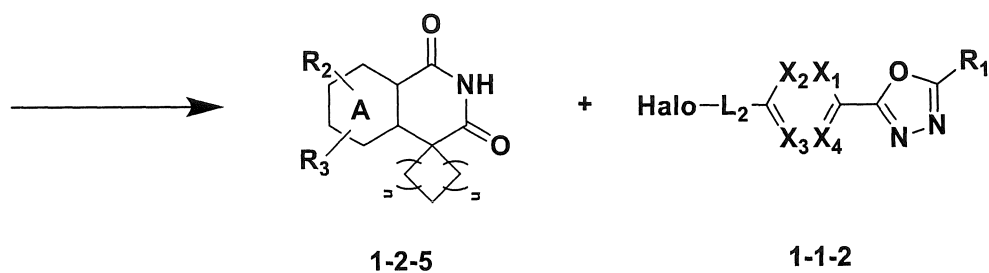
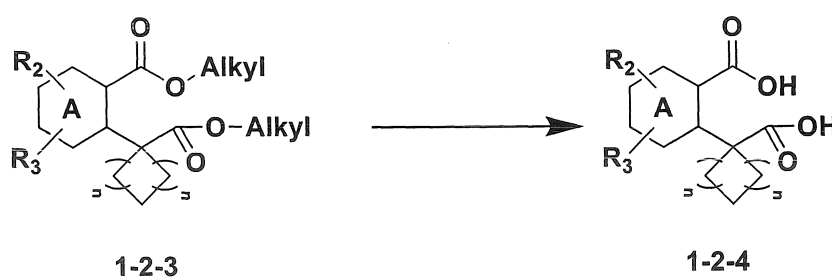
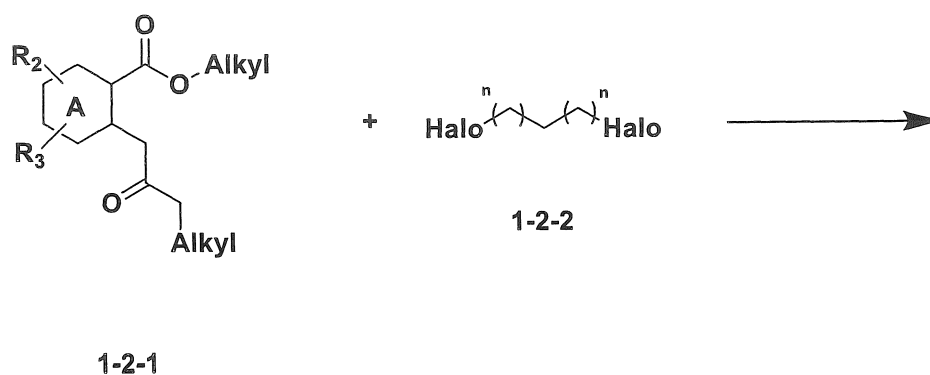
Theo sáng chế, phương pháp sản xuất ưu tiên các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng như được trình bày trong các công thức phản ứng 1 đến 14, và thậm chí là phương pháp sản xuất được cải biến ở mức độ rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng thuộc phạm vi của các công thức phản ứng này.

[Công thức phản ứng 1]



Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **1, 2, 12, 65** và tương tự.

38

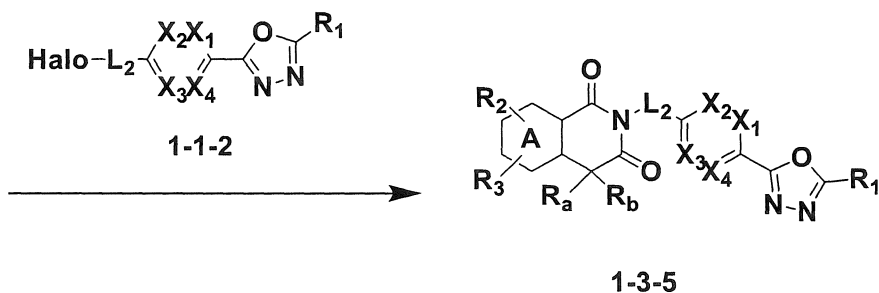
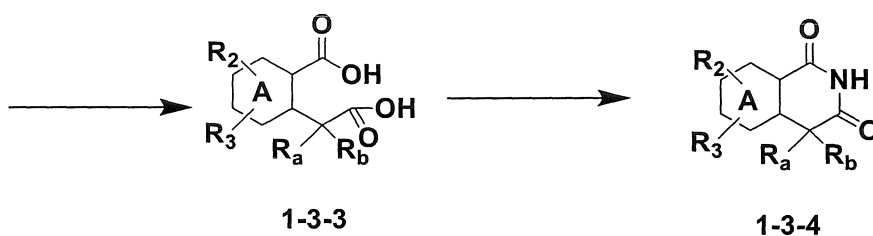
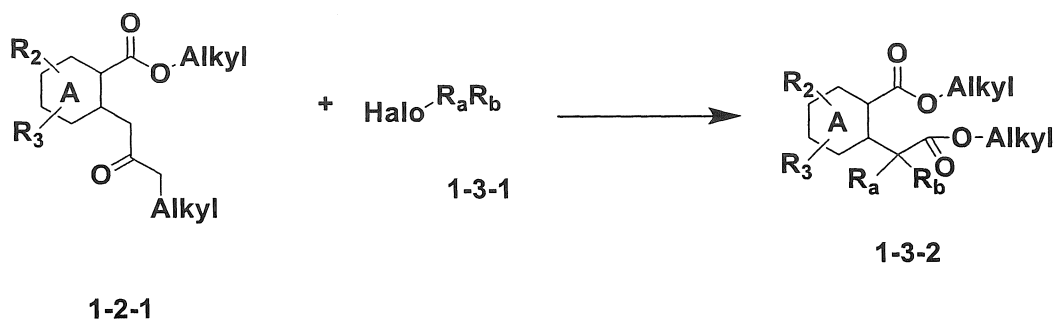


Theo công thức phản ứng 2 trên đây, A, X₁ đến X₄ và R₁ đến R₃ giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 2 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH, CF hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ là H, Y là CR_aR_b (R_a và R_b tạo thành xyclobutan), Halo là halogen, và Alkyl là C₁₋₇ alkyl.

[Công thức phản ứng 2] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-2-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-2-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-3, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-4. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-2-4 phản ứng với ure để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-5, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-6.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **3, 4, 5, 106, 107** và tương tự.

[Công thức phản ứng 3]

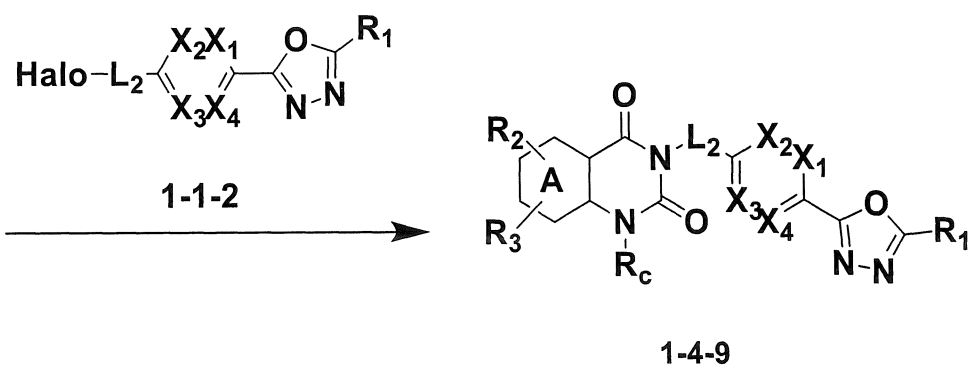
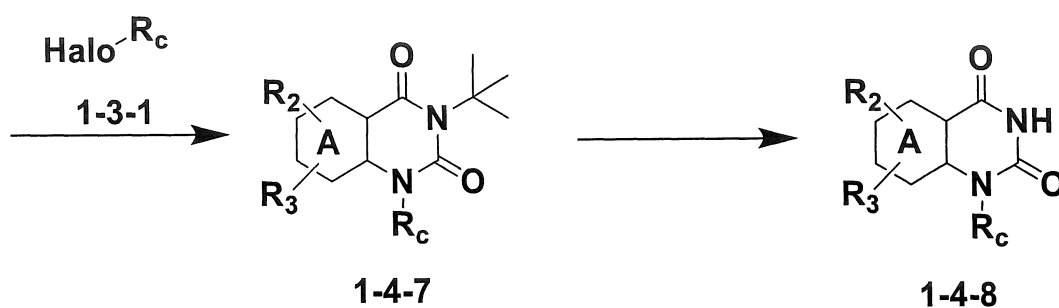
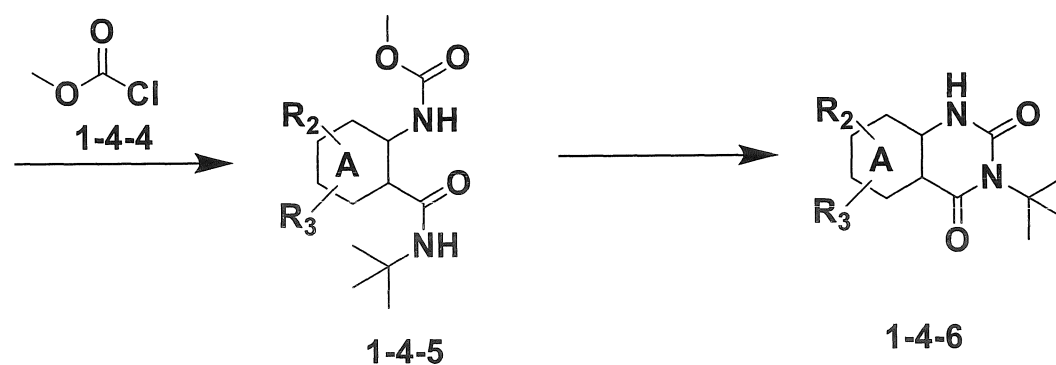
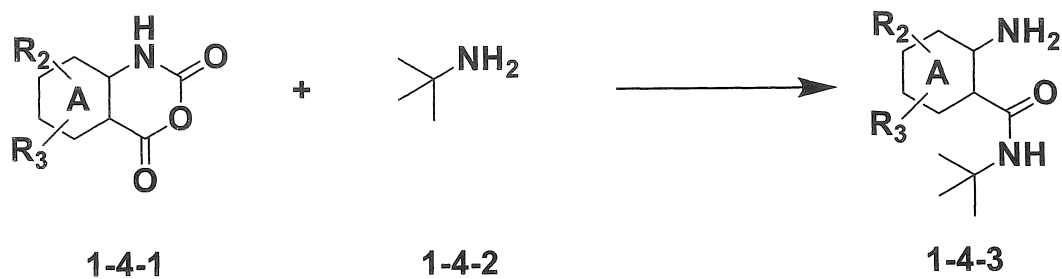


Theo công thức phản ứng 3 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_a đến R_b giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 3 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH, CF hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ độc lập với nhau là H hoặc halogen, R_a và R_b là C₁₋₇ alkyl, Halo là halogen, và Alkyl là C₁₋₇ alkyl.

[Công thức phản ứng 3] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-2-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-2, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-3-3 phản ứng với ure để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-4, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-5.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **6, 7, 8, 23, 51, 152** và tương tự.

[Công thức phản ứng 4]



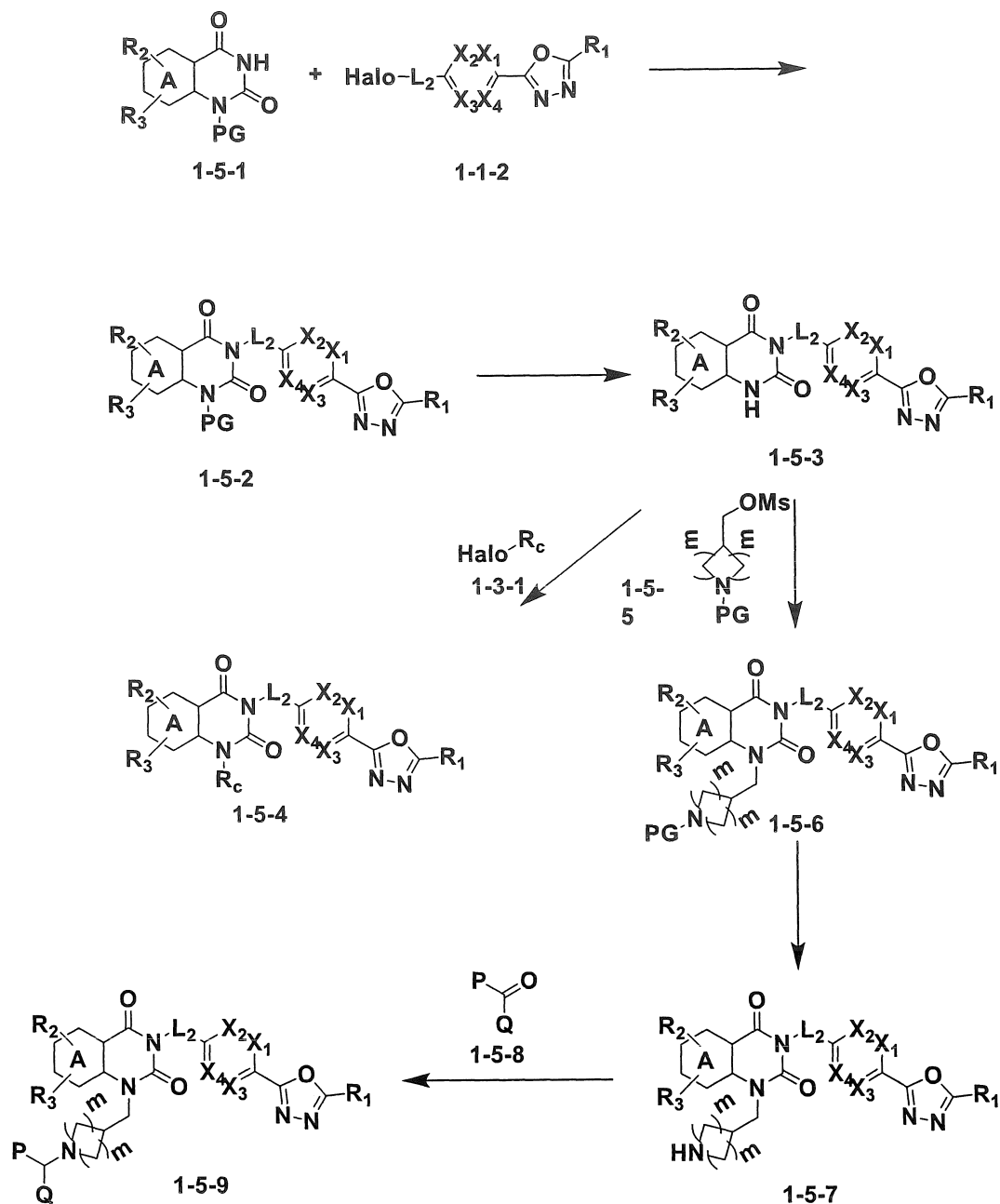
Theo công thức phản ứng 4 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_c giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 4 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH, CF hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃

độc lập với nhau là H hoặc halogen, R_c là C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl, C₁₋₇ alkyl-phenyl hoặc C₁₋₇ alkyl, Halo là halogen, và Alkyl là C₁₋₇ alkyl.

[Công thức phản ứng 4] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-4-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-4-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-3, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-4-4 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-5. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-4-5 phản ứng với kali hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-6, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-7. Hợp chất có công thức hóa học 1-4-7 phản ứng với dung dịch axit clohydric để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-8, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-9.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **9, 10, 11, 13, 66, 86, 97** và tương tự.

[Công thức phản ứng 5]



Theo công thức phản ứng 5 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_c giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 5 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ độc lập với nhau là H hoặc halogen, R_c là C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl, C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkyl-N(C₁₋₇ alkyl)₂ hoặc C₁₋₇ alkyl-heteroaryl, Halo là halogen, Alkyl là C₁₋₇ alkyl, OMs là mesylat, PG là nhóm bảo vệ, m là 2, còn P và Q là hydro.

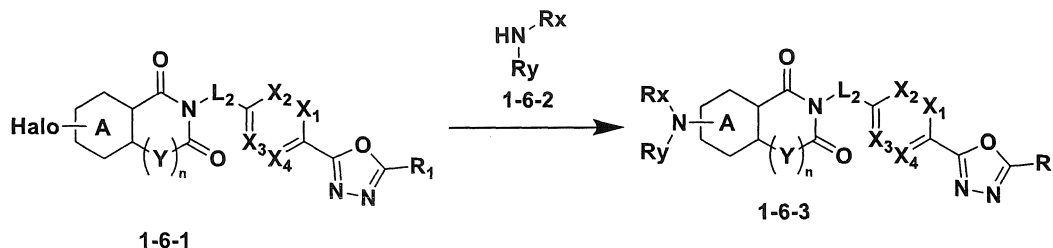
[Công thức phản ứng 5] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-5-1, vốn

được sản xuất trong [Công thức phản ứng 4] và nhóm bảo vệ được thêm vào đó, được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-2, và tiếp đó nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra các hợp chất **14, 67** và tương tự có công thức hóa học 1-5-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-5-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-4.

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1-5-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-5-5, nhóm bảo vệ được thêm vào đó, để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-6, và tiếp đó nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-7. Sau đó, phản ứng khử amin được thực hiện với hợp chất có công thức hóa học 1-5-8 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-9.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 70, 71, 72, 73** và tương tự.

[Công thức phản ứng 6]



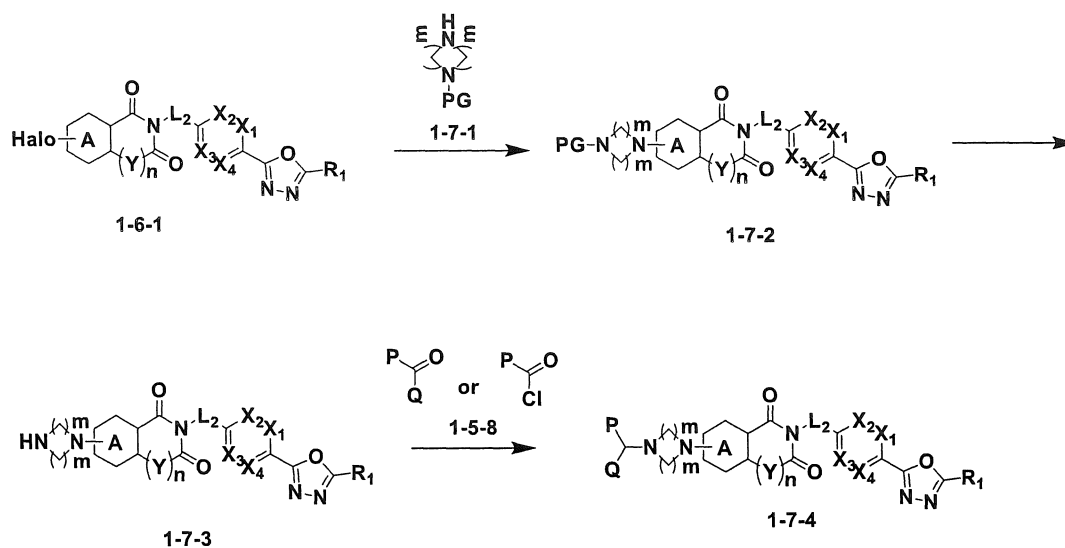
Theo công thức phản ứng 6 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_x đến R_y giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 6 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ độc lập với nhau là H hoặc -NR_xR_y, R_x và R_y được liên kết với nhau để tạo ra vòng cùng với nguyên tử nitơ được gắn vào đó {trong trường hợp này, vòng tạo thành còn có thể bao gồm một dị nguyên tử N hoặc O, và ít nhất một hydro của vòng tạo thành mà R_x và R_y được liên kết với nhau và được liên kết cùng với nguyên tử nitơ được gắn vào đó, có thể được thế bởi C₁₋₇ alkyl, C(=O)-C₁₋₇ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, N(C₁₋₇ alkyl)₂, C₁₋₇ alkyl-C(=O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], C(=O)-C₁₋₇ alkyl,

C_{1-7} alkyl-O- C_{1-7} alkyl, $C(=O)$ -O- C_{1-7} alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, C_{1-7} alkyl-xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, halogen, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử [trong trường hợp này, heteroaryl bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], $C(=O)$ -NH- C_{1-7} alkyl, $C(=O)$ -N(C_{1-7} alkyl)₂ hoặc $S(=O)_2$ - C_{1-7} alkyl}, Y là $C(C_{1-7}$ alkyl)₂, n là 1, và Halo là halogen.

[Công thức phản ứng 6] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-6-1 được đưa vào gắn C-N (Phản ứng Buchwald) với hợp chất có công thức hóa học 1-6-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-3.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm 24, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 56, 57, 58, 117, 153 và tương tự.

[Công thức phản ứng 7]

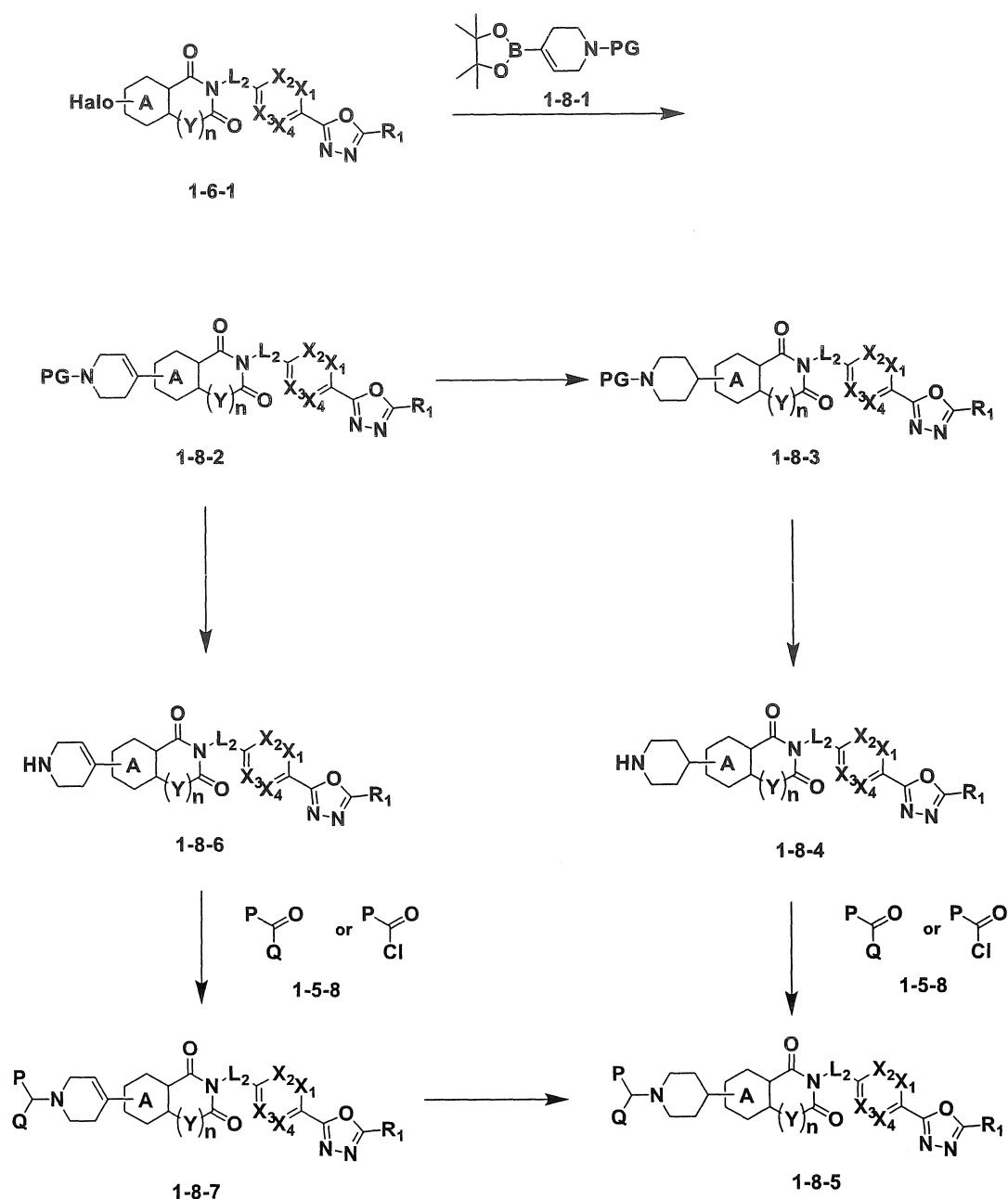


Theo công thức phản ứng 7 trên đây, A, X_1 đến X_4 , R_1 đến R_3 , Y và n giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 7 trên đây, A là phenyl, X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CH hoặc N, L_2 là metylen (CH_2), R_1 là CF_2H , R_2 và R_3 độc lập với nhau là H hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử [trong trường hợp này, heteroxycloalkyl bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S], Y là $C(C_{1-7}$ alkyl)₂, n là 1, Halo là halogen, Alkyl là C_{1-7} alkyl, PG là nhóm bảo vệ, m là 2, P và Q là C_{1-7} alkyl, hoặc P và Q được liên kết với nhau để tạo ra vòng cùng với nguyên tử

cacbon được gắn vào đó, trong đó vòng tạo thành còn có thể bao gồm một dị nguyên tử N hoặc O.

[Công thức phản ứng 7] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-6-1 được gắn C-N (Phản ứng Buchwald) với hợp chất có công thức hóa học 1-7-1 có nhóm bảo vệ để tạo ra các hợp chất **25, 79** và tương tự có công thức hóa học 1-7-2. Sau đó, nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-7-3, và phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện với hợp chất có công thức hóa học 1-5-8 để tạo ra các hợp chất **26, 30, 80, 81, 136, 141, 142, 147, 148, 149, 150** và tương tự có công thức hóa học 1-7-4.

[Công thức phản ứng 8]



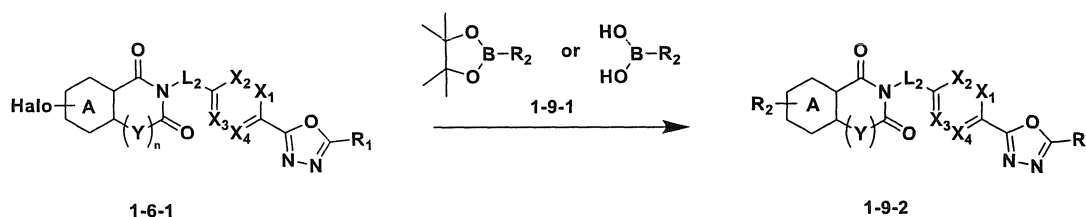
Theo công thức phản ứng 8 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃, Y và n giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 8 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ độc lập với nhau là H hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, Y là C(C₁₋₇ alkyl)₂, n là 1, Halo là halogen, PG là nhóm bảo vệ, P và Q độc lập với nhau là H, C₁₋₇ alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, hoặc P và Q được liên kết với nhau để tạo ra vòng cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, trong đó vòng tạo thành còn có thể bao gồm một dị nguyên tử N hoặc O.

[Công thức phản ứng 8] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-6-1 được gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-8-1 có nhóm bảo vệ để tạo ra các hợp chất **41, 53, 120, 154** và tương tự có công thức hóa học 1-8-2. Phản ứng khử được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-3, và tiếp đó nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất **122** và tương tự có công thức hóa học 1-8-4. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-5-8 được thêm vào hợp chất có công thức hóa học 1-8-4, và được đưa vào phản ứng khử amin để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-5.

Ngoài ra, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-8-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-6, và tiếp đó được đưa vào phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa để tạo ra các hợp chất **42, 43, 124, 155** và tương tự có công thức hóa học 1-8-7. Sau đó, phản ứng khử được thực hiện với hợp chất có công thức hóa học 1-8-7 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-5.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **44, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 127, 128, 134, 135, 143, 144, 145, 146, 151, 156** và tương tự.

[Công thức phản ứng 9]



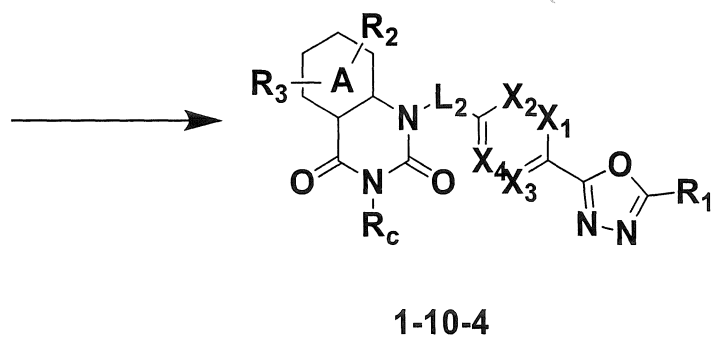
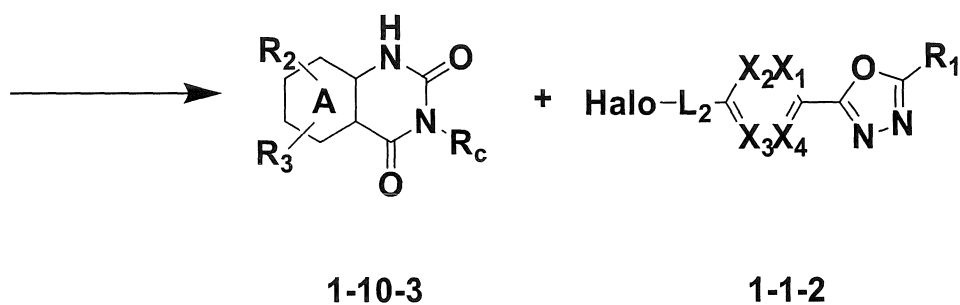
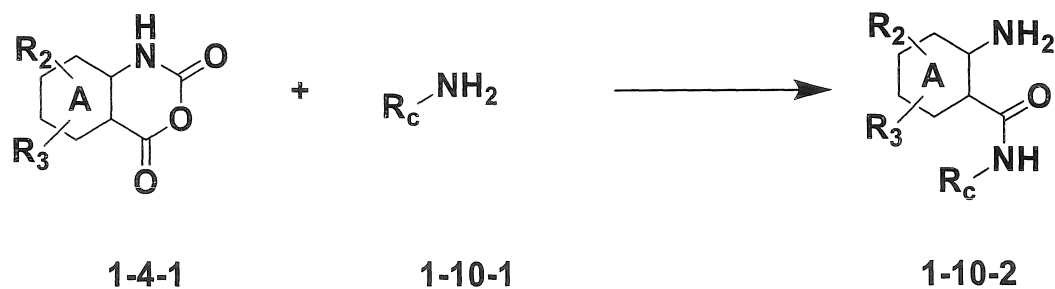
Theo công thức phản ứng 9 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁, R₂, Y và n giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, theo công thức phản ứng 9 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ là heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, Y là C(C₁₋₇ alkyl)₂, Halo là halogen, và n là 1.

[Công thức phản ứng 9] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-6-1 được

gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-9-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-9-2.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm 74, 82, 83, 84, 85, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115 và tương tự.

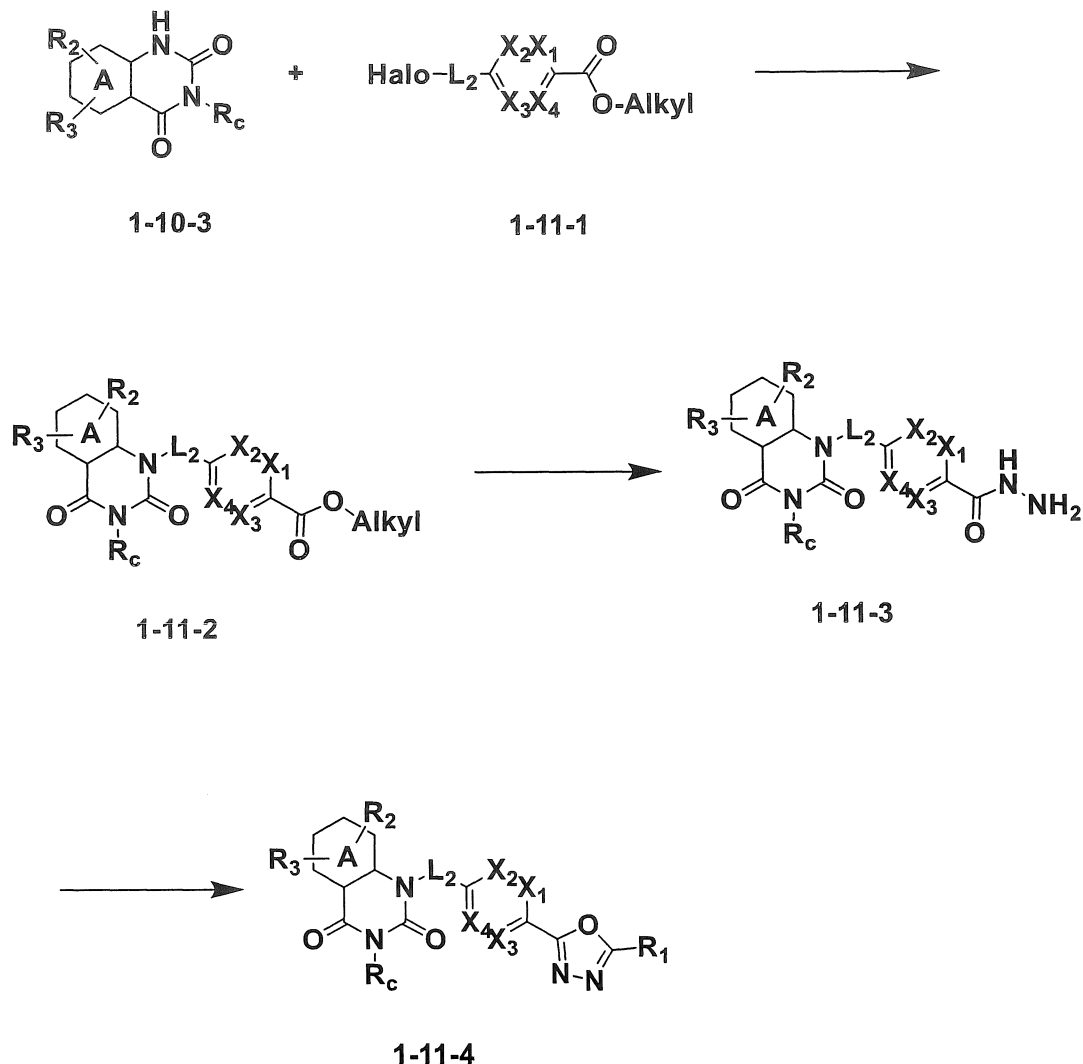
[Công thức phản ứng 10]



Ở công thức phản ứng 10 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_c giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, ở công thức phản ứng 10 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ là H, R_c là -C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-phenyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, và Halo là halogen.

[Công thức phản ứng 10] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-4-1 được cho phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-10-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-2, và tiếp đó được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-3. Sau đó, phản ứng thế được thực hiện với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra các hợp chất **75**, **77**, **78** và tương tự có công thức hóa học 1-10-4.

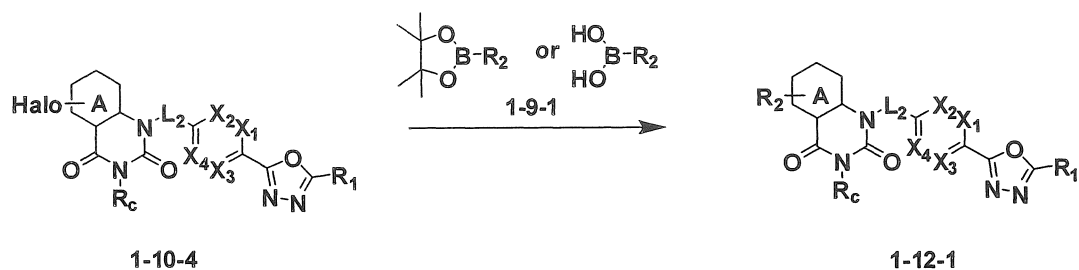
[Công thức phản ứng 11]



Ở công thức phản ứng 11 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁ đến R₃ và R_c giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, ở công thức phản ứng 11 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ và R₃ là H, R_c là -C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl, và Halo là halogen.

[Công thức phản ứng 11] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-10-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-11-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-11-2, tiếp đó được đưa vào phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-11-3, và tiếp đó được đưa vào phản ứng với anhydrit difloaxetic để tạo ra hợp chất **76** và tương tự có công thức hóa học 1-11-4.

[Công thức phản ứng 12]

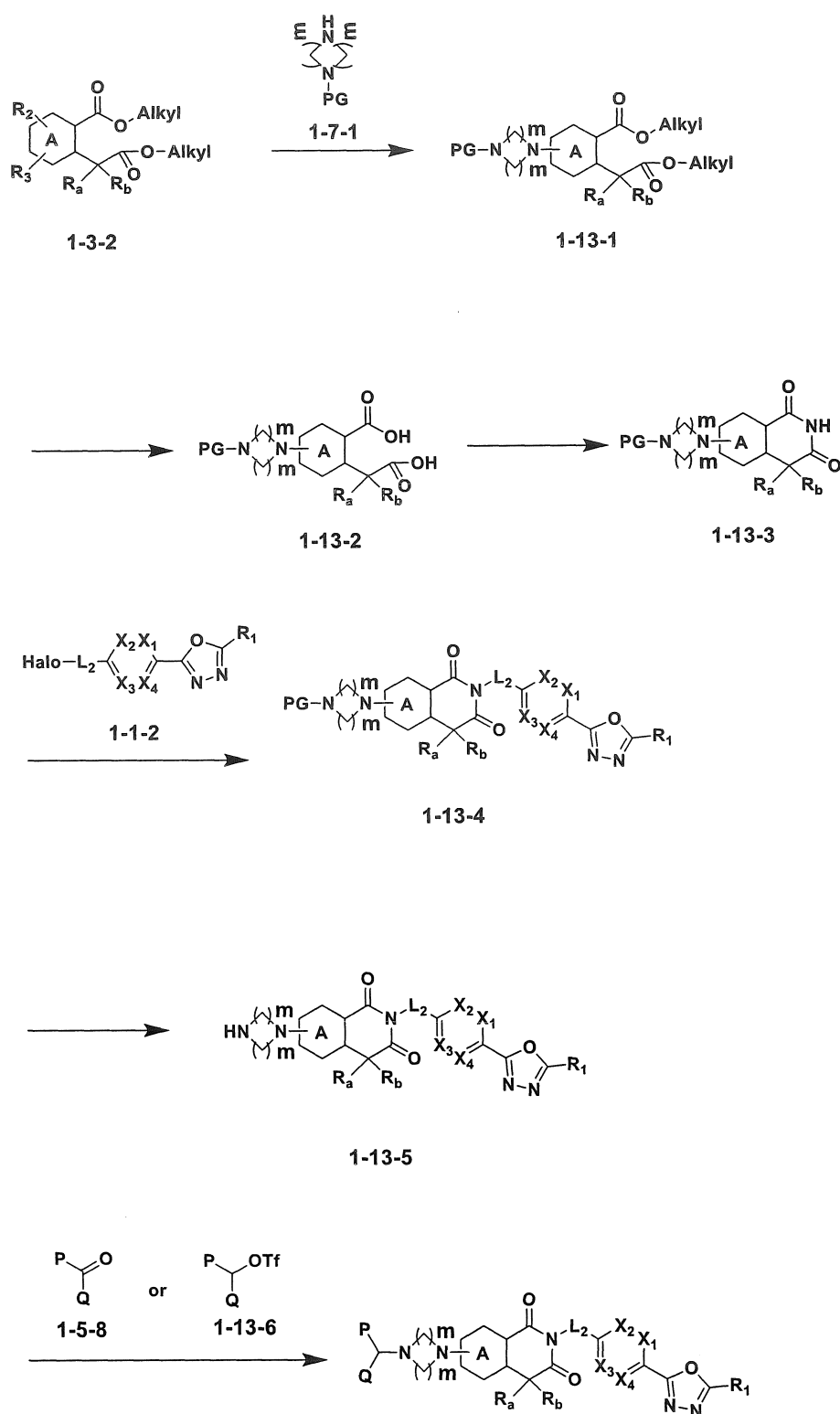


Ở công thức phản ứng 12 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁, R₂ và R_c giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, ở công thức phản ứng 12 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R₂ là H, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, R_c là -C₁₋₇ alkyl, và Halo là halogen.

[Công thức phản ứng 12] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-10-4 được gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-9-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-12-1.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **87, 88, 89, 90, 91, 92** và tương tự.

[Công thức phản ứng 13]



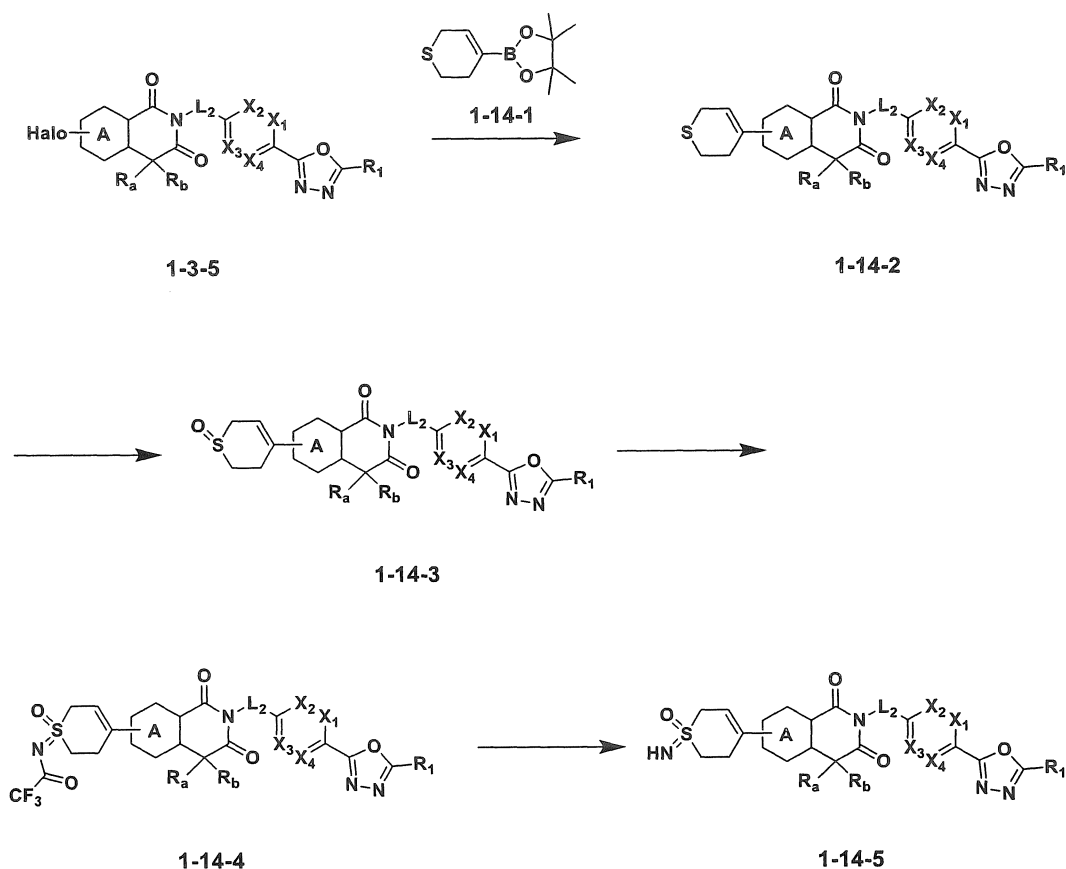
Ở công thức phản ứng 13 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁, R_a và R_b giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, ở công thức phản ứng 13 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R_a và R_b là

-C₁₋₇ alkyl, Halo là halogen, Alkyl là C₁₋₇ alkyl, PG là nhóm bảo vệ, m là 2, còn P và Q độc lập với nhau là hydro, C₁₋₇ alkyl hoặc C₁₋₇ haloalkyl.

[Công thức phản ứng 13] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-3-2 được gắn C-N (Phản ứng Buchwald) với hợp chất có công thức hóa học 1-7-1 có nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-1, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-2. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-13-2 phản ứng với ure để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-3, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất **116** và tương tự có công thức hóa học 1-13-4. Ngoài ra, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-13-4 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-5, và tiếp đó phản ứng khử amin và phản ứng thế được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-7.

Theo sáng chế, các hợp chất được sản xuất theo các công thức phản ứng trên đây bao gồm **118, 119, 129, 130, 131, 132, 133, 137, 138, 139, 140** và tương tự.

[Công thức phản ứng 14]



Ở công thức phản ứng 14 trên đây, A, X₁ đến X₄, R₁, R_a và R_b giống như được mô tả trong công thức hóa học I. Cụ thể, ở công thức phản ứng 14 trên đây, A là phenyl, X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CH hoặc N, L₂ là metylen (CH₂), R₁ là CF₂H, R_a và R_b là -C₁₋₇ alkyl, và Halo là halogen.

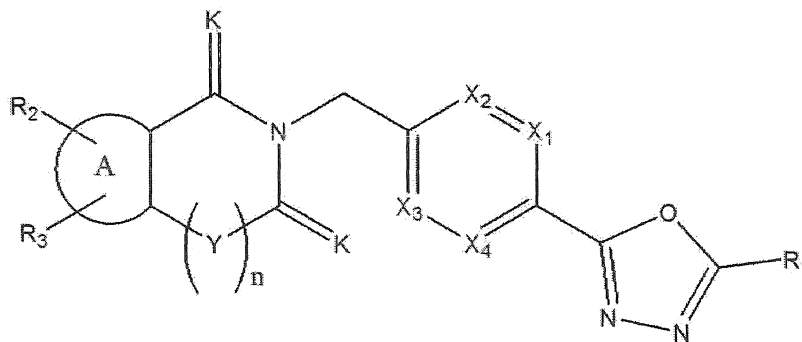
[Công thức phản ứng 14] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc vòng dị vòng, và hợp chất có công thức hóa học 1-3-5 được gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-14-1 để tạo ra hợp chất **121** và tương tự có công thức hóa học 1-14-2. Sau đó, phản ứng oxy hóa được thực hiện với hợp chất có công thức hóa học 1-14-2 để tạo ra hợp chất **123** và tương tự có công thức hóa học 1-14-3, và tiếp đó 2,2,2-trifloaxetamit được sử dụng để tạo ra hợp chất **125** và tương tự có công thức hóa học 1-14-3. Sau đó, nhóm thế trifloaxetyl được loại bỏ để tạo ra hợp chất **126** và tương tự có công thức hóa học 1-14-5.

Thuốc sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophthalimit

Sáng chế đề xuất thuốc sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6, bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu.

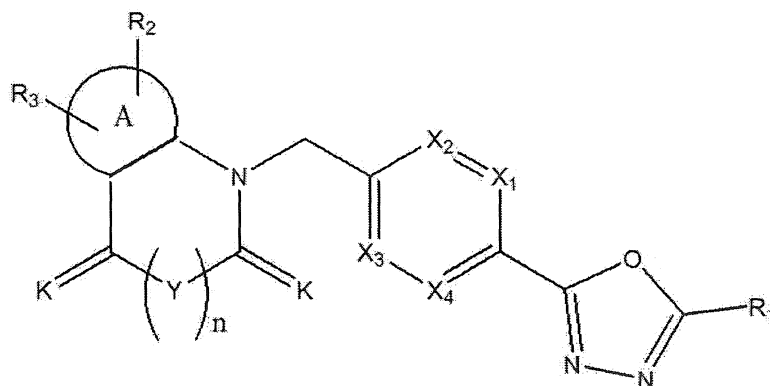
[Công thức hóa học I]



Công thức hóa học I giống như được định nghĩa trên đây.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6, bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu.

[Công thức hóa học II]



Công thức hóa học II giống như được định nghĩa trên đây.

Dược phẩm theo sáng chế ức chế chọn lọc histon deacetylaza 6, do đó thể hiện tác dụng đáng kể trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

Theo sáng chế, các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6 bao gồm ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh truyền nhiễm; ung thư; bệnh nội tiết; bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; các bệnh về mắt và phần phụ ở mắt; bệnh về tuần hoàn; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh về da và mô dưới da; bệnh về hệ thống cơ xương khớp và bệnh mô liên kết; và quái thai hoặc dị tật, và sai cấu trúc nhiễm sắc thể.

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

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

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, được tiêm qua đường tĩnh mạch, tiêm dưới da, trong phúc mạc hoặc tại chỗ) theo phương pháp xác định, trong đó liều lượng của chúng thay đổi trong phạm vi tùy thuộc vào cân nặng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn uống của bệnh nhân,

thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các yếu tố tương tự khác. Liều hàng ngày của các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể nằm trong khoảng 1 đến 1000 mg/kg, tốt nhất là 5 đến 100 mg/kg, và có thể được sử dụng một lần mỗi ngày hoặc nhiều lần một ngày bằng cách chia liều lượng hàng ngày của hợp chất.

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

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

Theo sáng chế, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” dùng để chỉ một lượng hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

Theo sáng chế, thuật ngữ “phòng” có nghĩa là sự trì hoãn sự xuất hiện của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Nếu sự xuất hiện của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được trì hoãn trong một khoảng thời gian dự kiến, việc phòng ngừa có thể được coi là đạt mục đích.

Theo sáng chế, thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là phương pháp làm giảm một phần hoặc hoàn toàn, cải thiện, làm giảm bớt, ức chế hoặc trì hoãn sự xuất hiện của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng nhất định, làm giảm mức độ nghiêm trọng của chúng, hoặc giảm sự xuất hiện của ít nhất một triệu chứng hoặc đặc điểm của chúng.

Phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6 theo sáng chế không chỉ bao gồm việc điều trị bệnh trước khi biểu hiện triệu chứng, mà còn ức chế hoặc loại bỏ các triệu chứng bằng cách sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit của sáng chế. Trong quản lý bệnh, liều dự phòng hoặc

điều trị của thành phần hoạt tính nhất định có thể khác nhau tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng và cách sử dụng thành phần hoạt tính. Liều lượng và tần suất của chúng có thể khác nhau tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, và phản ứng của từng bệnh nhân. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng lựa chọn liều lượng và cách sử dụng phù hợp, có xem xét các yếu tố ảnh hưởng. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6 theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của một hoạt chất bổ sung, hữu ích trong việc điều trị bệnh, cùng với các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit của sáng chế, trong đó hoạt chất bổ sung có thể thể hiện tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hỗ trợ cùng với các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng trong bào chế thuốc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6. Để bào chế thuốc chữa bệnh, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit theo sáng chế có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang được dụng, v.v..., và có thể được bào chế thành chế phẩm phức hợp cùng với các hoạt chất khác, do đó có tác dụng cộng hợp.

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

Theo sáng chế, thuật ngữ “động vật có vú bao gồm cả con người” có nghĩa là động vật có vú như khỉ, bò, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột, v.v..., và cụ thể là bao gồm cả con người.

Trong sáng chế, thuật ngữ “ức chế” có nghĩa là làm giảm hoặc cản trở một trạng thái, triệu chứng, rối loạn hoặc bệnh nhất định, hoặc làm giảm đáng kể hoạt động sinh học hoặc hoạt tính cơ bản của quá trình sinh học.

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

Theo sáng chế, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế chọn lọc HDAC6, và do đó có tác dụng tốt trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

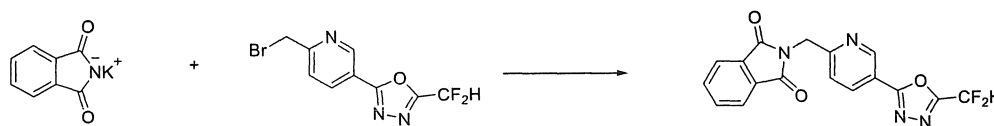
Mô tả chi tiết sáng chế

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp hợp chất 1: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)isoindolin-1,3-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 1



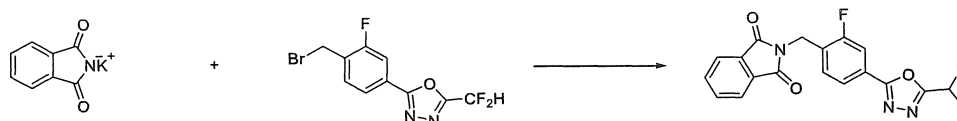
Kali 1,3-dioxoisoindolin-2-ít (0,100 g, 0,540 mmol) và 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,157 g, 0,540 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 83,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) [400 MHz, CDCl_3 (etyl cloroaxetat)] δ 9,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 44,4, 12,6$ Hz, 1H), 7,94 ~ 7,90 (m, 2H), 7,81 ~ 7,77

(m, 2H), 7,52 ~ 7,49 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,12 (s, 2H).;
 Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] m/z 357,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 2: 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)isoindolin-1,3-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 2



Kali 1,3-dioxoisoindolin-2-it (0,100 g, 0,540 mmol), 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,166 g, 0,540 mmol) và kali cacbonat (0,112 g, 0,810 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 49,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 ~ 7,75 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,01 (s, 2H).

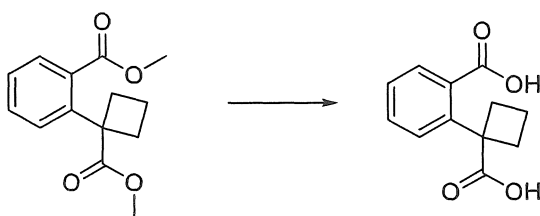
Tổng hợp hợp chất 3: 2'-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(1-(metoxycarbonyl)xyclobutyl)benzoat



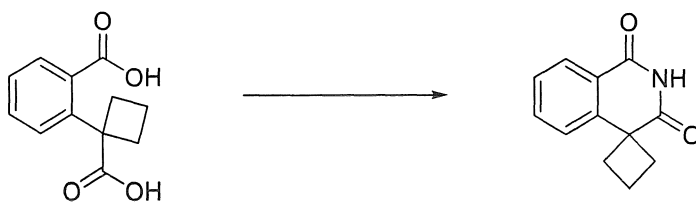
Metyl 2-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (3,000 g, 14,409 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 1,441 g, 36,021 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1,3-dibrompropan (2,909 g, 14,409 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,220 g, 62,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp axit 2-(1-carboxycyclobutyl)benzoic



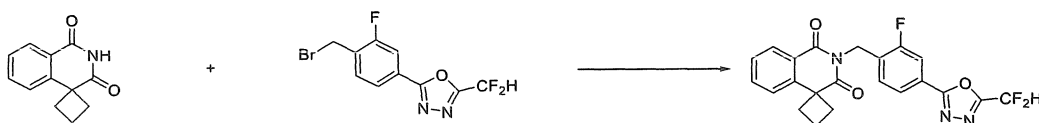
Metyl 2-(1-(metoxycarbonyl)cyclobutyl)benzoat (2,220 g, 8,942 mmol) được tạo ra ở bước 1 và natri hydroxit (3,576 g, 89,415 mmol) được hòa tan trong metanol (25 ml)/nước (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,900 g, 96,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp 1'-H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion



Axit 2-(1-carboxyxcyclobutyl)benzoic (0,820 g, 3,724 mmol) được tạo ra ở bước 2 được trộn trong diclobenzen (10 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 175°C trong 1 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,660 g, 88,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 3

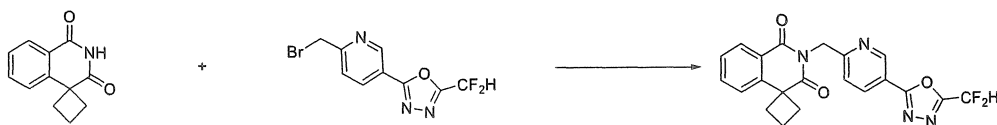


1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion (0,150 g, 0,745 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,229 g, 0,745 mmol) và kali cacbonat (0,206 g, 1,491 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 31,4%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 ~ 8,18 (m, 1H), 7,85 ~ 7,72 (m, 4H), 7,47 ~ 7,43 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,33 (s, 2H), 2,99 ~ 2,91 (m, 2H), 2,50 ~ 2,30 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 428,4 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 4: 2'-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 4

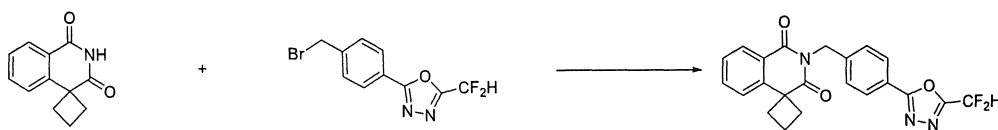


1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion (0,150 g, 0,745 mmol), 2-(6-(bromomethyl)pyridin-3-yl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol (0,216 g, 0,745 mmol) và kali cacbonat (0,206 g, 1,491 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 22,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,22 ~ 8,20 (m, 1H), 7,87 ~ 7,84 (m, 1H), 7,77 ~ 7,73 (m, 1H), 7,48 ~ 7,44 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,44 (s, 2H), 3,04 ~ 2,97 (m, 2H), 2,55 ~ 2,27 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 411,3 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 5: 2'-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 5



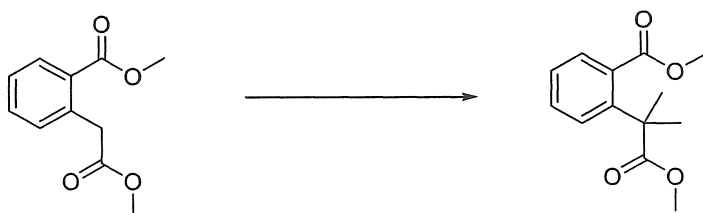
1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion (0,150 g, 0,745 mmol), 2-(4-(bromomethyl)phenyl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol (0,215 g, 0,745 mmol) và kali cacbonat (0,206 g, 1,491 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc,

và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 32,8%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 ~ 8,17 (m, 1H), 8,02 ~ 8,00 (m, 2H), 7,81 ~ 7,79 (m, 1H), 7,73 ~ 7,68 (m, 1H), 7,60 ~ 7,57 (m, 2H), 7,45 ~ 7,41 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 5,24 (s, 2H), 2,94 ~ 2,87 (m, 2H), 2,47 ~ 2,25 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 410,3 ($\text{M}^+ + 1$).

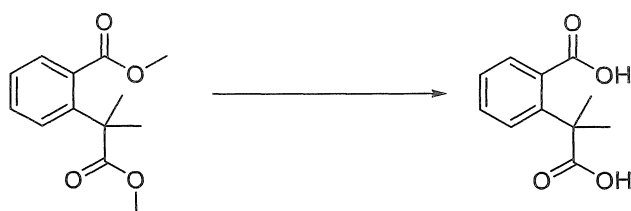
Tổng hợp hợp chất 6: 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat



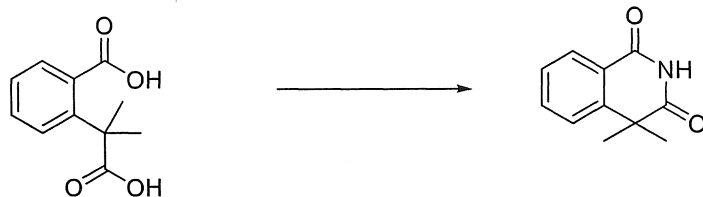
Metyl 2-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (3,270 g, 15,705 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C , sau đó natri hydrua (60,00%, 1,884 g, 47,116 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Iotmetan (2,933 ml, 47,116 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 15%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,000 g, 80,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp axit 2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic



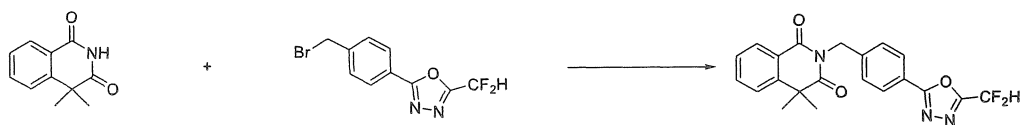
Metyl 2-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat (3,000 g, 12,697 mmol) được tạo ra ở bước 1 và lithi hydroxit (3,041 g, 126,973 mmol) được hòa tan trong metanol (15 ml)/nước (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,500 g, 94,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion



Axit 2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic (2,500 g, 12,007 mmol) được tạo ra ở bước 2 được trộn trong 1,2-diclobenzen (10 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 175°C trong 1 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,700 g, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 6

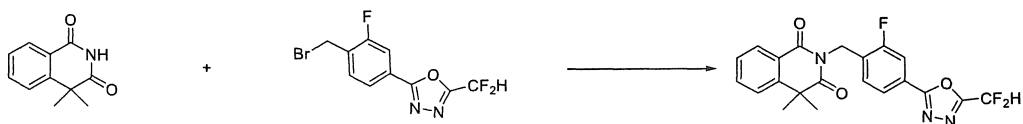


4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,529 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,153 g, 0,529 mmol) và kali cacbonat (0,146 g, 1,057 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, và tiếp đó tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 57,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 ~ 8,22 (m, 1H), 8,04 ~ 8,02 (m, 2H), 7,65 ~ 7,63 (m, 1H), 7,59 ~ 7,57 (m, 2H), 7,50 ~ 7,42 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,24 (s, 2H), 1,63 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 398,3 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 7: 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 7



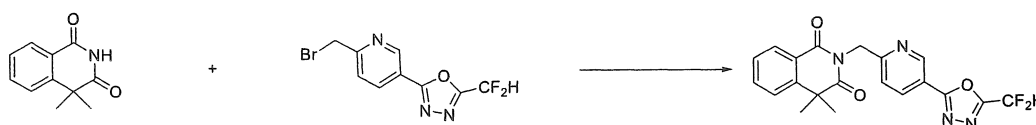
4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,200 g, 1,057 mmol), 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,325 g, 1,057 mmol) và kali cacbonat (0,292 g, 2,114 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; / = 0 đến 30%), và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 22,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 ~ 7,78 (m, 2H), 7,68 ~ 7,65 (m, 1H), 7,52 ~ 7,50 (m, 1H), 7,47 ~ 7,45 (m, 1H), 7,40 ~ 7,38 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,33 (s, 2H), 1,66 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 416,4 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 8: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 8

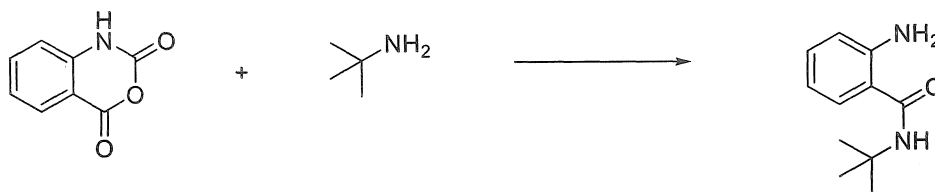


4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,200 g, 1,057 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,307 g, 1,057 mmol) và kali cacbonat (0,292 g, 2,114 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; $\lambda = 0$ đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,180 g, 42,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,68 ~ 7,65 (m, 1H), 7,53 ~ 7,51 (m, 1H), 7,47 ~ 7,43 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 1,69 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 399,4 ($M^+ + 1$).

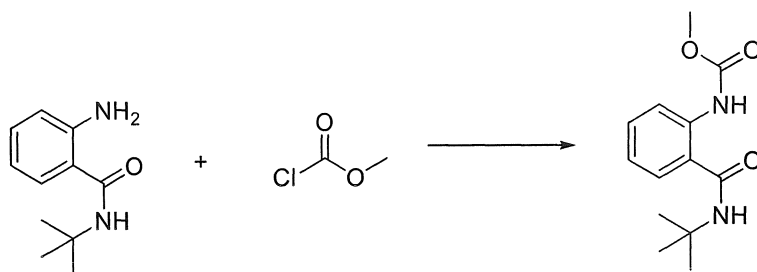
Tổng hợp hợp chất 9: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-amin-N-(tert-butyl)benzamid



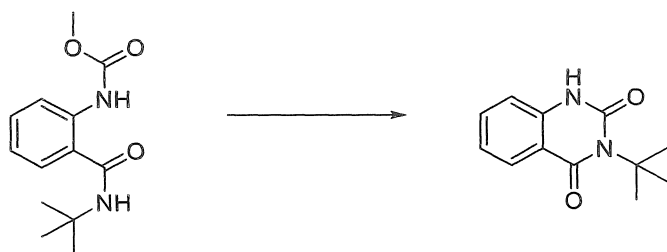
2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (15,300 g, 93,790 mmol), 2-metylpropan-2-amin (8,232 g, 112,548 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 1,146 g, 9,379 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ. Nước (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng nước, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (9,500 g, 52,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2. Tổng hợp methyl (2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbamat



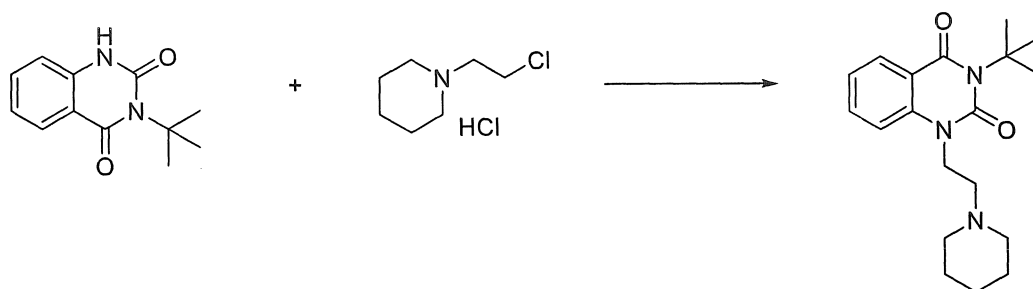
2-amin-N-(tert-butyl)benzamid (9,500 g, 49,412 mmol) được tạo ra ở bước 1, methyl carboncloridat (7,003 g, 74,118 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 1,00 M, 98,825 ml, 98,825 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 M (100 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng nước, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (8,700 g, 70,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



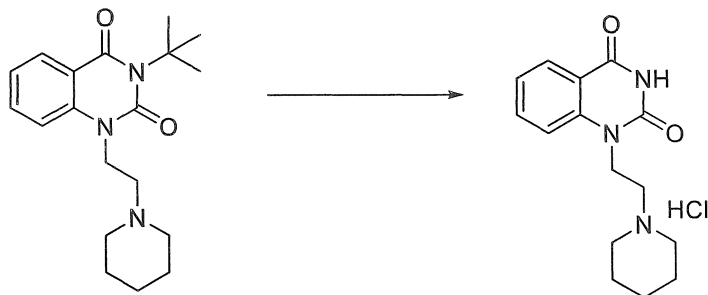
Metyl (2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbammat (8,400 g, 33,560 mmol) được tạo ra ở bước 2 và kali hydroxit (18,829 g, 335,597 mmol) được hòa tan trong ethanol (100 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch axit clohydric 2 M (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng nước, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (6,000 g, 81,9%) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 4. Tổng hợp 3-(tert-butyl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



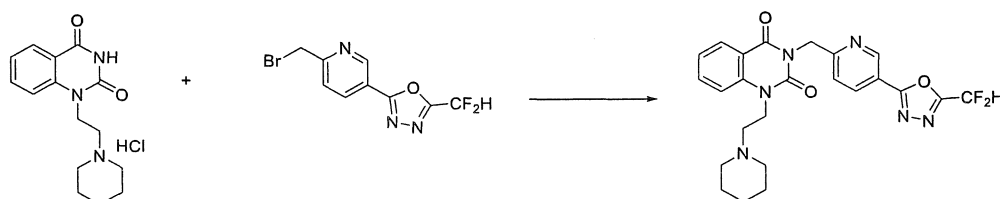
3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (3,000 g, 13,745 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 1,374 g, 34,363 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(2-chloetyl)piperidin hydroclorua (3,037 g, 16,494 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,700 g, 37,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp 1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion hydroclorua



3-(tert-butyl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,700 g, 5,160 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 12,901 ml, 51,603 mmol) được trộn với nhau ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Sau đó, dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,500 g, 93,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 9

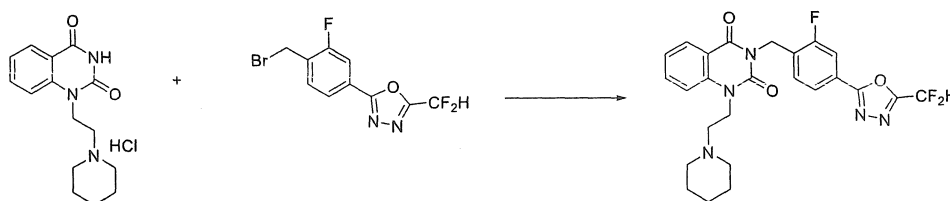


1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion hydroclorua (0,180 g, 0,581 mmol) được tạo ra ở bước 5, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,219 g, 0,755 mmol) và kali cacbonat (0,161 g, 1,162 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 71,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 ~ 7,43 (m, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,68 ~ 7,65 (m, 1H), 7,45 ~ 7,43 (m, 1H), 7,32 ~ 7,28 (m, 1H), 7,25 ~ 7,21 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,47 (s, 2H), 4,28 ~ 4,24 (m, 2H), 2,62 ~ 2,58 (m, 2H), 2,50 ~ 2,45 (m, 4H), 1,53 ~ 1,49 (m, 4H), 1,39 ~ 1,38 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 483,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 10: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 10

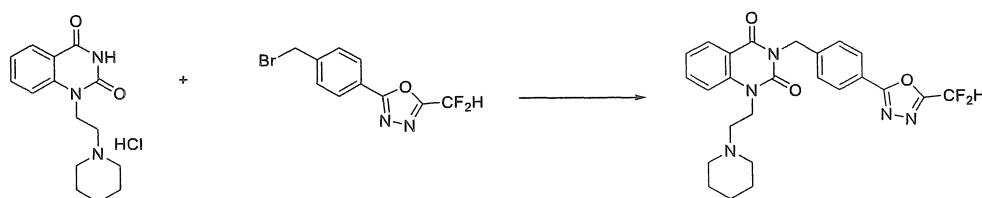


1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion hydroclorua (0,200 g, 0,646 mmol), 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,258 g, 0,839 mmol) và kali cacbonat (0,178 g, 1,291 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 62,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,81 ~ 7,78 (m, 2H), 7,73 ~ 7,68 (m, 1H), 7,43 ~ 7,40 (m, 1H), 7,34 ~ 7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 4,31 ~ 4,27 (m, 2H), 2,64 ~ 2,61 (m, 2H), 2,60 ~ 2,45 (m, 4H), 1,57 ~ 1,52 (m, 4H), 1,44 ~ 1,41 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 458,0 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 11: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 11

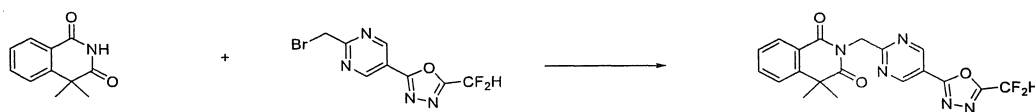


1-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion hydroclorua (0,190 g, 0,613 mmol), 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,230 g, 0,797 mmol) và kali cacbonat (0,170 g, 1,227 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 50,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,04 ~ 7,99 (m, 2H), 7,69 ~ 7,63 (m, 3H), 7,30 ~ 7,22 (m, 2H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,32 (s, 2H), 4,29 ~ 4,25 (m, 2H), 2,62 ~ 2,58 (m, 2H), 2,55 ~ 2,48 (m, 4H), 1,57 ~ 1,52 (m, 4H), 1,44 ~ 1,40 (m, 2H).

Tổng hợp hợp chất 12: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 12



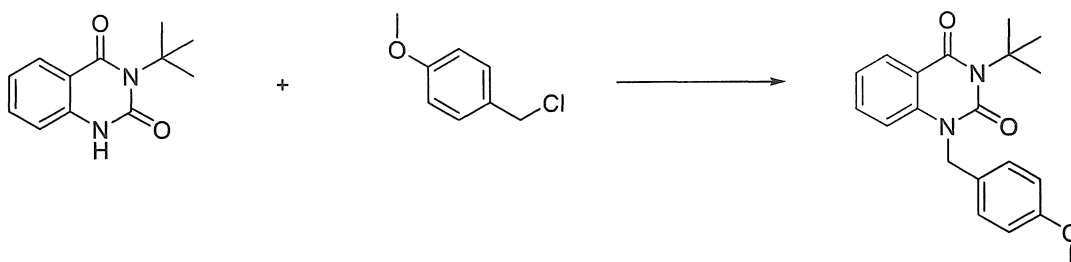
4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,200 g, 1,057 mmol), 2-(2-(brommetyl)pyrimidin-5-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,308 g, 1,057 mmol) và kali cacbonat (0,219 g, 1,586 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 35,5%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 8,24 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 ~ 7,67 (m, 1H), 7,55 ~ 7,53 (m, 1H), 7,48 ~ 7,44 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,55 (s, 2H), 1,72 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 400,3 ($\text{M}^+ + 1$).

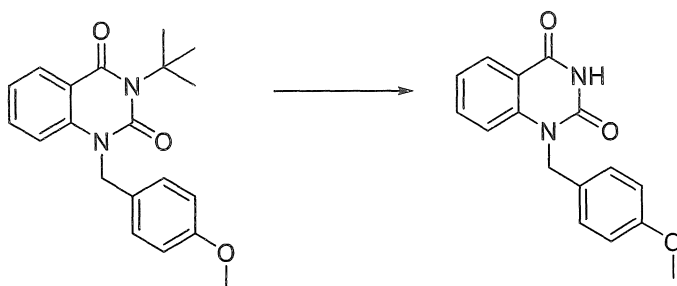
Tổng hợp hợp chất 13: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-(4-metoxymethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 3-(tert-butyl)-1-(4-metoxymethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



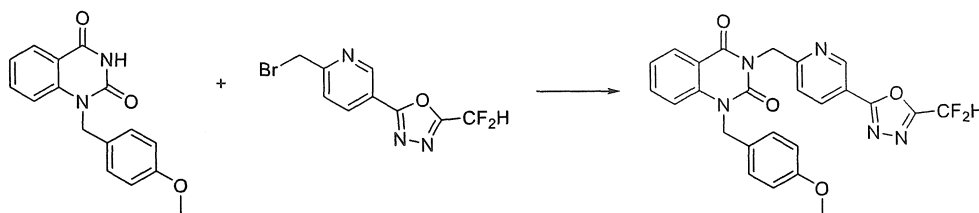
3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,800 g, 12,829 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C , sau đó natri hydrua (60,00%, 1,026 g, 25,657 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(clometyl)-4-metoxymethylen (2,210 g, 14,112 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 15%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,400 g, 78,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 1-(4-metoxymethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



3-(tert-butyl)-1-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (3,400 g, 10,047 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit clohydric (dung dịch 6,00 M trong H₂O, 10,047 ml, 60,282 mmol) được trộn với nhau trong 1,4-dioxan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Sau đó, chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,250 g, 79,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 13



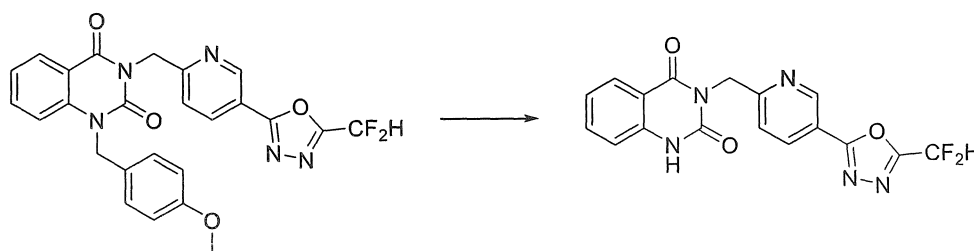
1-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,250 g, 7,970 mmol) được tạo ra ở bước 2, 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (3,006 g, 10,361 mmol) và kali cacbonat (2,203 g, 15,940 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,200 g, 81,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,63 ~ 7,59 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 ~

7,22 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,89 ~ 6,87 (m, 2H), 6,81 (s, 0,25H), 5,60 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất 14: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 14

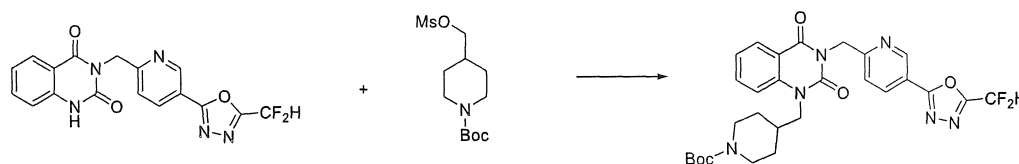


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,000 g, 2,035 mmol) và xeri amoni nitrat (3,347 g, 6,104 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml)/nước (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,680 g, 90,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ T11,59 (s, 1H), 9,09 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,73 ~ 7,69 (m, 1H), 7,67 (s, 0,25H), 7,61 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 0,5H), 7,41 (s, 0,25H), 7,26 ~ 7,22 (m, 2H), 5,32 (s, 2H).

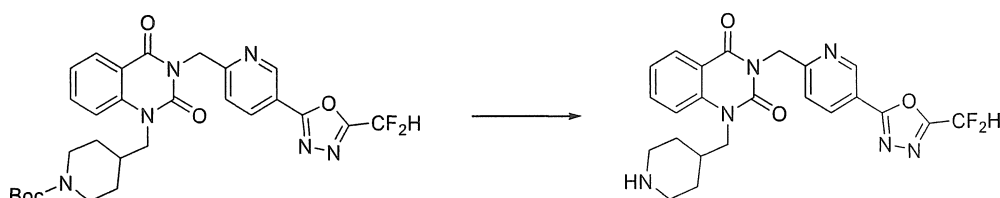
Tổng hợp hợp chất 15: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1-methylpiperidin-4-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

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



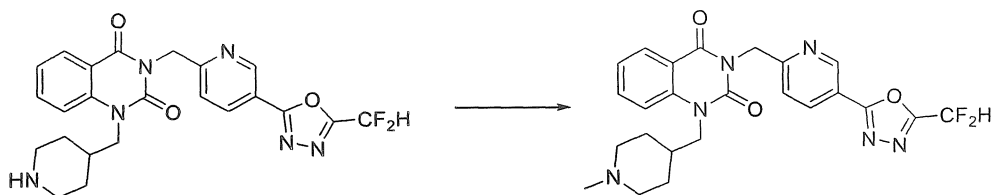
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,680 g, 1,831 mmol), tert-butyl 4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,645 g, 2,198 mmol) và kali cacbonat (0,506 g, 3,663 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,500 g, 48,0%) dưới dạng chất rắn xộp màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-ylmetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,500 g, 0,879 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,337 ml, 4,397 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 48,5%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 15

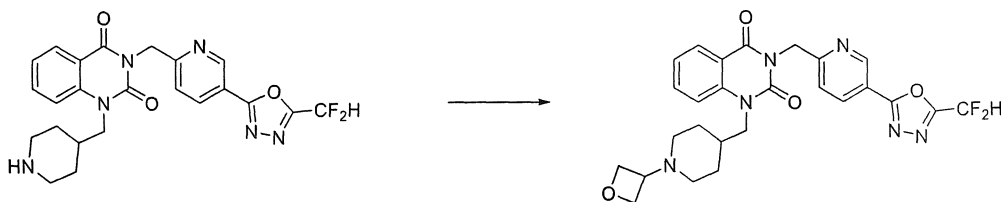


3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione (0,100 g, 0,213 mmol) được tạo ra ở bước 2, formaldehit (0,013 g, 0,427 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,090 g, 0,427 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 35,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 ~ 9,16 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 ~ 7,72 (m, 1H), 7,51 ~ 7,48 (m, 1H), 7,32 ~ 7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,51 (s, 2H), 4,13 ~ 4,11 (m, 2H), 3,29 ~ 3,15 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 ~ 2,26 (m, 2H), 1,81 ~ 1,70 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 483,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 16: 3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)methyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 16



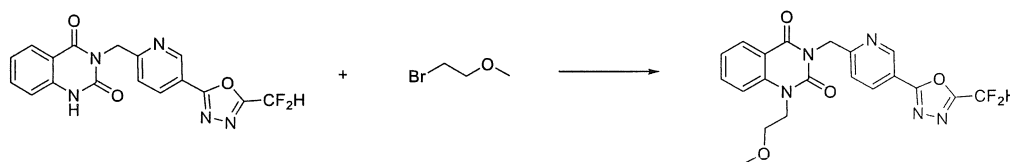
3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-(piperidin-4-ylmethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione (0,100 g, 0,213 mmol), oxetan-3-on (0,025 ml, 0,427 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,090 g, 0,427 mmol) được hòa tan trong diclometan

(10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 35,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,73 ~ 7,70 (m, 1H), 7,51 ~ 7,48 (m, 1H), 7,33 ~ 7,26 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,53 (s, 2H), 4,67 ~ 4,60 (m, 4H), 4,16 ~ 4,11 (m, 1H), 3,45 ~ 3,40 (m, 1H), 2,85 ~ 2,75 (m, 2H), 2,02 ~ 1,74 (m, 4H), 1,60 ~ 1,50 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 525,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 17: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-metoxymetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 17



3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), 1-brom-2-metoxymetyl (0,112 g, 0,808 mmol) và kali cacbonat (0,112 g, 0,808 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 46,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,72 ~ 7,68 (m, 1H), 7,49 ~ 7,43 (m, 2H), 7,30 ~ 7,26 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,52 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 430,5($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 18: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 18

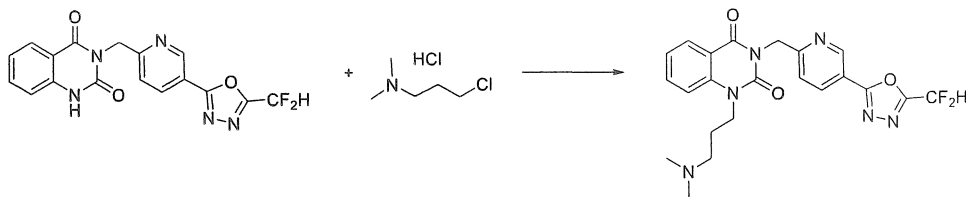


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), iotmetan (0,050 ml, 0,808 mmol) và kali cacbonat (0,112 g, 0,808 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 51,4%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 ~ 9,20 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,26 ~ 8,24 (m, 1H), 7,76 ~ 7,71 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,32 ~ 7,26 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,28 (s, 2H), 3,64 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 386,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 19: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-(dimetylamin)propyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 19

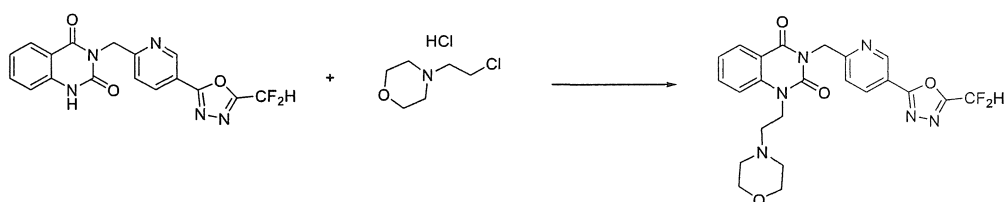


3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), 3-clo-N,N-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (0,096 g, 0,606 mmol) và kali cacbonat (0,195 g, 1,414 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 32,5%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 ~ 9,21 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 ~ 7,71 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 ~ 7,36 (m, 2H), 7,32 ~ 7,30 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,53 (s, 2H), 4,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,01 ~ 1,93 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 457,6 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 20: 3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-(2-morpholinoethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 20



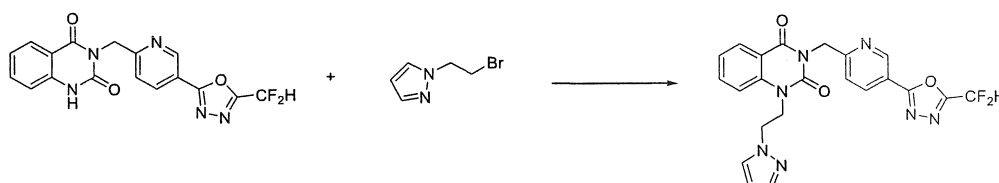
3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (0,113 g,

0,606 mmol) và kali cacbonat (0,195 g, 1,414 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 35,8%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,75 ~ 7,71 (m, 1H), 7,51 ~ 7,48 (m, 1H), 7,33 ~ 7,28 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 4,5 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 485,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 21: 1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 21



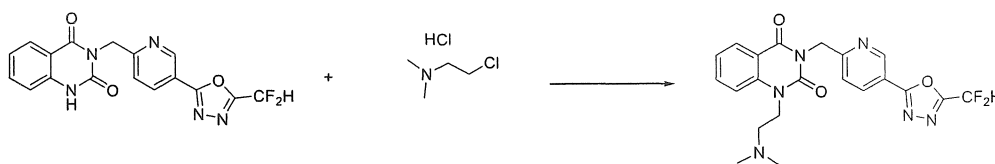
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), 1-(2-brometyl)-1H-pyrazol (0,106 g, 0,606 mmol) và kali cacbonat (0,112 g, 0,808 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng

sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 16,0%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 ~ 9,22 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,61 ~ 7,52 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,26 ~ 7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,14 ~ 6,12 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,59 ~ 4,52 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 466,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 22: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(dimetylamin)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 22

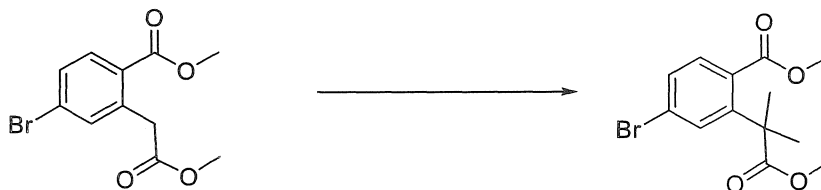


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,404 mmol), 2-clo-N,N-dimetyletan-1-amin hydroclorua (0,087 g, 0,606 mmol) và kali cacbonat (0,195 g, 1,414 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 22,4%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,28 ~ 8,25 (m, 1H), 7,80 ~ 7,73 (m, 1H), 7,50 ~ 7,48 (m, 1H), 7,33 ~ 7,29 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,5H), 5,52 (s, 2H), 4,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 443,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 23: 6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 4-brom-2-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat



Metyl 4-brom-2-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (9,500 g, 33,088 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 3,970 g, 99,265 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy trong 30 phút. Iotmetan (6,180 ml, 99,265 mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 N (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (7,290 g, 69,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

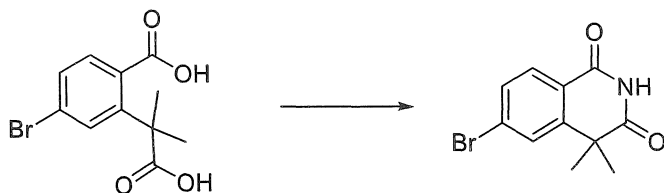
Bước 2. Tổng hợp axit 4-brom-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic



Metyl 4-brom-2-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat (7,290 g, 23,131 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (12,978 g, 231,311 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml)/nước (60 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất

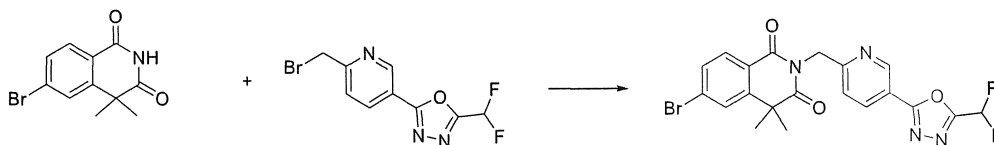
thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (6,000 g, 90,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion



Axit 4-brom-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic (7,460 g, 25,983 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (1,717 g, 28,581 mmol) được trộn trong clobenzen (30 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (5,500 g, 79,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 23



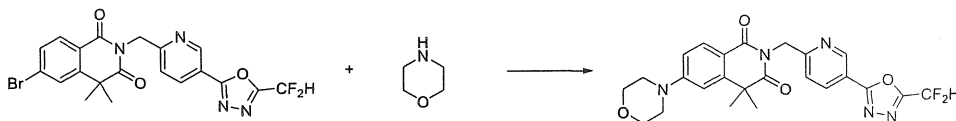
6-brom-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (1,400 g, 5,222 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,272 g, 7,833 mmol) và kali cacbonat (1,443 g, 10,443 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,200 g, 88,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H),

7,47 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 1,70 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 24: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-morpholinoisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 24

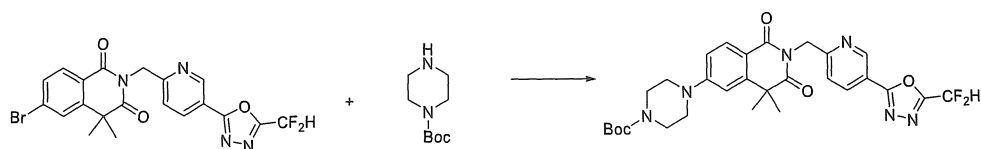


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,470 g, 0,985 mmol), morpholin (0,170 ml, 1,970 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,057 g, 0,098 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,090 g, 0,098 mmol) và xesi cacbonat (0,963 g, 2,954 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 65°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,220 g, 46,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,07 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,38 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 1,61 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 25: Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 25

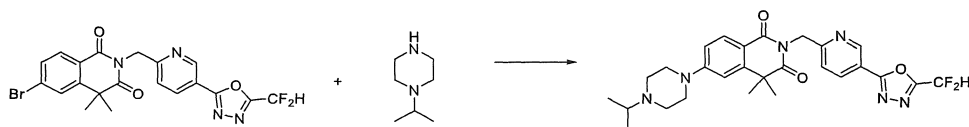


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,893 g, 1,871 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,046 g, 5,613 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,108 g, 0,187 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,171 g, 0,187 mmol) và xesi cacbonat (1,829 g, 5,613 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 65°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 27,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,92 ~ 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 3,63 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 583,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 26: 2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 26



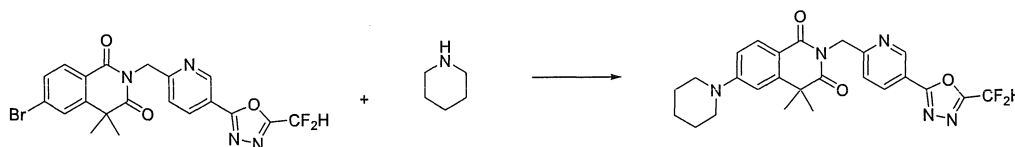
6-brom-2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 1-isopropylpiperazin (0,060 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi

cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 52,8%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 ~ 7,39 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 0,25H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,78 ~ 2,69 (m, 5H), 1,68 (s, 6H), 1,12 ~ 1,10 (m, 6H).

Tổng hợp hợp chất 27: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 27



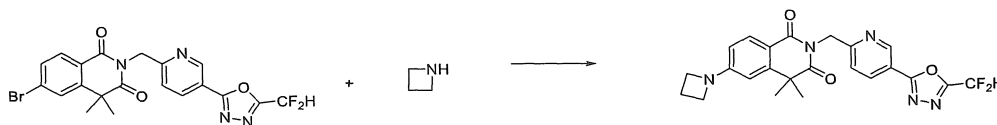
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), piperidin (0,040 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (Pd₂(dba)₃, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g;

metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 52,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,93 ~ 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,42 ~ 3,40 (m, 4H), 1,71 ~ 1,68 (m, 12H); LRMS (ES) m/z 458,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 28: 6-(azetidin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 28

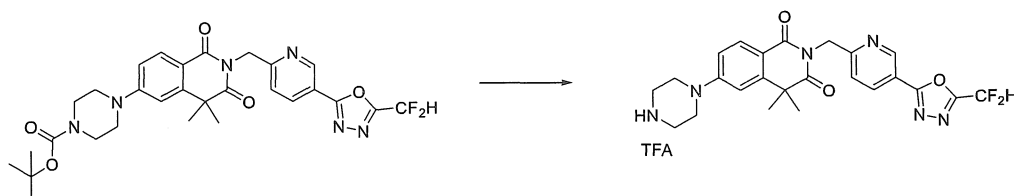


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), azetidin (0,027 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 35,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 9,2, 1,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,42 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,50 ~ 2,46 (m, 2H), 1,70 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 29: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-metyl piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,515 mmol) và axit trifloaxetic (0,394 ml, 5,149 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,300 g, 97,7%, dầu màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 29

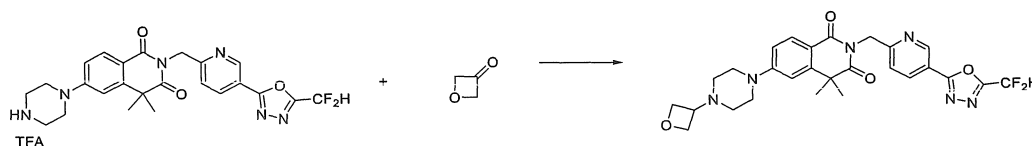


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,178 g, 0,298 mmol) được tạo ra ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,052 ml, 0,298 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và tiếp đó formaldehit (0,018 g, 0,597 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,126 g, 0,597 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 60,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,93 ~ 6,90 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,39 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,66 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 497,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 30: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

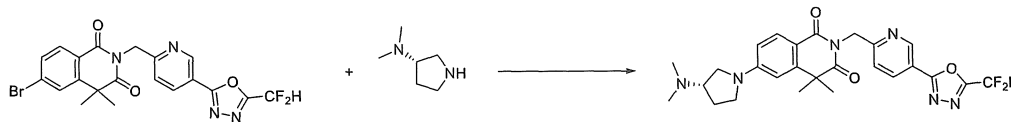
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 30



2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,182 g, 0,305 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,053 ml, 0,305 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và tiếp đó oxetan-3-on (0,044 g, 0,610 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (0,129 g, 0,610 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 60,9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 4,74 ~ 4,65 (m, 4H), 3,59 ~ 3,56 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,53 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 539,7 ($M^+ + 1$).

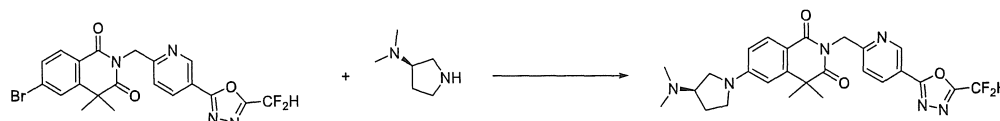
Tổng hợp hợp chất 31: (S)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3-(dimetylamin)pyrrolidin-1-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 31

6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), (S)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin (0,054 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 49,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,59 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,63 ~ 3,57 (m, 2H), 3,45 ~ 3,43 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,95 ~ 2,85 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,31 ~ 2,27 (m, 1H), 2,05 ~ 1,99 (m, 1H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 511,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 32: (R)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3-(dimetylamín)pyrrolidin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

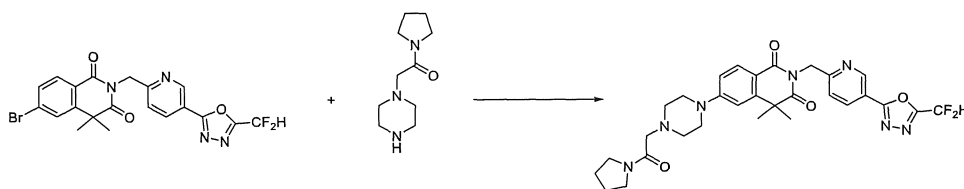
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 32

6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), (R)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,054 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 31,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,59 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,63 ~ 3,57 (m, 2H), 3,45 ~ 3,43 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,95 ~ 2,85 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,31 ~ 2,27 (m, 1H), 2,05 ~ 1,99 (m, 1H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 511,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 33: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-(2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 33



6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 2-(piperazin-1-yl)-1-(pyrolidin-1-yl)etan-1-on (0,093 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi

(Pd₂(dba)₃, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 53,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,92 ~ 6,90 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 1H), 3,51 ~ 3,42 (m, 8H), 3,20 (s, 2H), 2,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,98 ~ 1,85 (m, 4H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 594,7 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 34: 6-(4-axetyl)piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 34



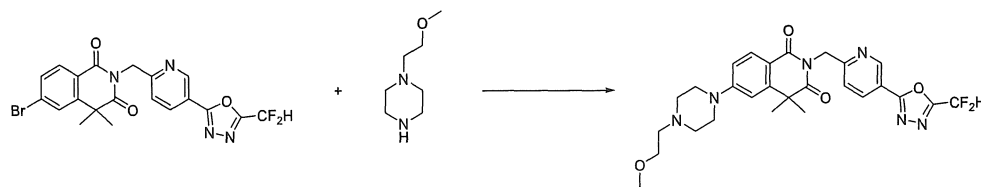
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 1-(piperazin-1-yl)etan-1-on (0,060 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (Pd₂(dba)₃, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc

dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 54,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 ~ 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 3,83 ~ 3,81 (m, 2H), 3,70 ~ 3,67 (m, 2H), 3,46 ~ 3,39 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 525,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 35: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-(2-metoxymetyl)piperazin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 35



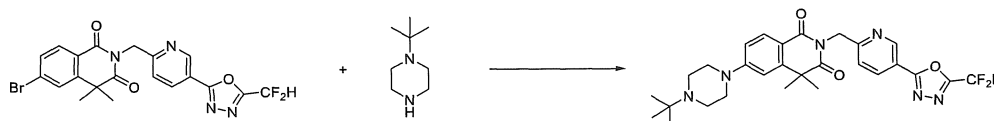
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 1-(2-metoxymetyl)piperazin (0,068 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 58,9%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 ~ 9,19 (m, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 ~ 6,90 (m, 1H), 6,93

(s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,58 ~ 3,56 (m, 2H), 3,47 ~ 3,42 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,70 ~ 2,65 (m, 6H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 541,7 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 36: 6-(4-(tert-butyl)piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 36



6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 1-(tert-butyl)piperazin (0,067 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 52,0%) dưới dạng dầu không màu.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 ~ 9,19 (m, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,84 ~ 6,83 (m, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,77 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,68 (s, 6H), 1,14 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 539,7 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 37: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-(dimetylamín)piperidin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 37

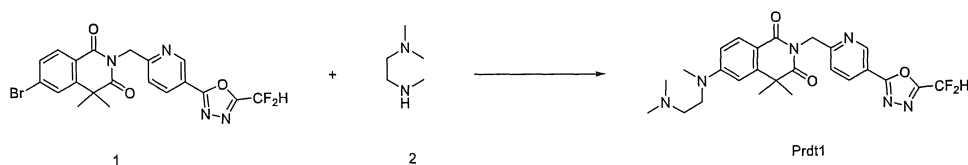


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), N,N-dimetylpiperidin-4-amin (0,060 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 48,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 ~ 9,19 (m, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 3,99 ~ 3,95 (m, 2H), 2,98 ~ 2,92 (m, 2H), 2,45 ~ 2,36 (m, 9H), 2,02 ~ 1,99 (m, 2H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 525,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 38: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-((2-(dimetylamín)etyl)(metyl)amin)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 38



6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-

diamin (0,048 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 70,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 ~ 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 499,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 39: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 39



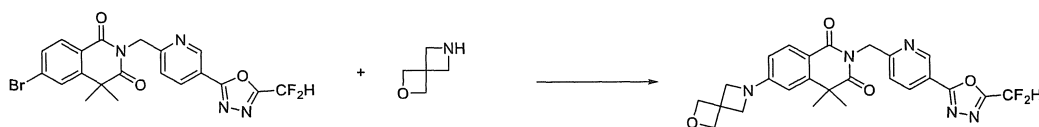
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 1-ethylpiperazin (0,054 g, 0,471 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết

được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 49,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,63 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 511,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 40: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 40

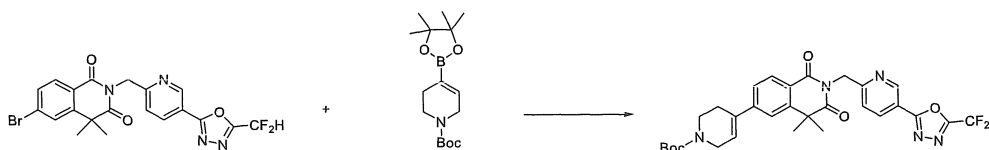


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (0,031 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,018 g, 0,031 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,029 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,049 g, 31,5%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,44 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,90 (s, 4H), 4,21 (s, 4H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 496,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 41: Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 41

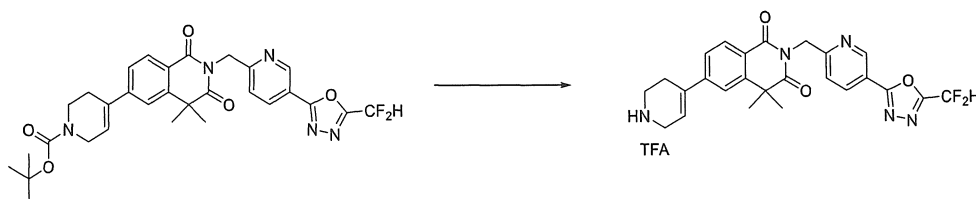


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,700 g, 1,467 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,544 g, 1,760 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 0,107 g, 0,147 mmol) và natri cacbonat (0,311 g, 2,933 mmol) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (8 ml)/nước (4 ml) ở 90°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,450 g, 52,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 ~ 9,19 (m, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 ~ 7,45 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,23 (br s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,16 ~ 4,13 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,52 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 580,5 ($M^+ + 1$).

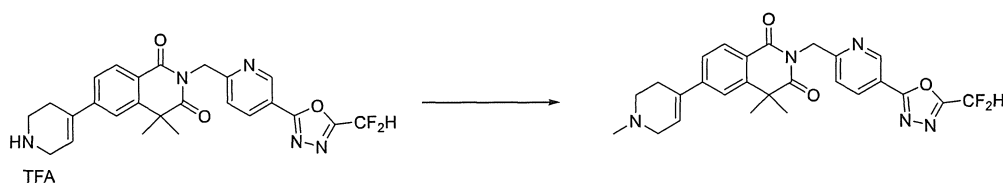
Tổng hợp hợp chất 42: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,450 g, 0,776 mmol) và axit trifloaxetic (0,595 ml, 7,764 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,460 g, 99,8%, dầu màu nâu).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 42



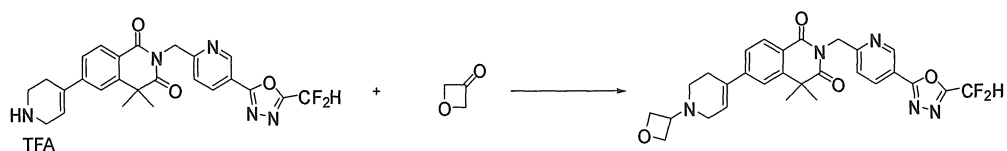
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,337 mmol) được tạo ra ở bước 1, formaldehit (0,020 g, 0,674 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,337 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,143 g, 0,674 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó

được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 48,1%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,19 ~ 8,17 (m, 1H), 7,48 ~ 7,42 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,24 ~ 6,22 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,27 ~ 3,25 (m, 2H), 2,81 ~ 2,79 (m, 2H), 2,69 ~ 2,67 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 494,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 43: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-(oxetan-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 43



2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,337 mmol), oxetan-3-on (0,049 g, 0,674 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,337 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (0,143 g, 0,674 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 16,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,19 ~ 8,17 (m, 1H), 7,48 ~ 7,42 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,23 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,76 ~ 4,70 (m, 4H), 3,74 ~ 3,67 (m, 1H), 3,13 ~ 3,12 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 1,69 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 536,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 44: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-metylpiperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 44

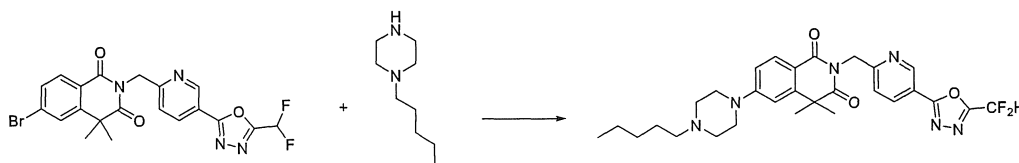


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,050 g, 0,101 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (5 mg) được bổ sung từ từ, và được khuấy trong 12 giờ với sự hiện diện của bóng hydro được gắn vào đó ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 35,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, J = 1,8, 1,3 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,38 ~ 7,33 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 3,18 ~ 3,15 (m, 2H), 2,70 ~ 2,65 (m, 1H), 2,28 ~ 2,22 (m, 2H), 2,05 ~ 1,90 (m, 4H), 1,69 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 496,8 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 45: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-pentylpiperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 45



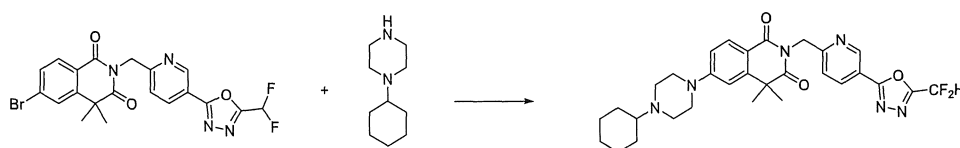
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 1-pentylpiperazin (0,049 g,

0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 8,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,95 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,68 ~ 2,67 (m, 4H), 2,45 ~ 2,43 (m, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,39 ~ 1,32 (m, 6H), 1,00 ~ 0,95 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 553,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 46: 6-(4-xyclohexylpiperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 46



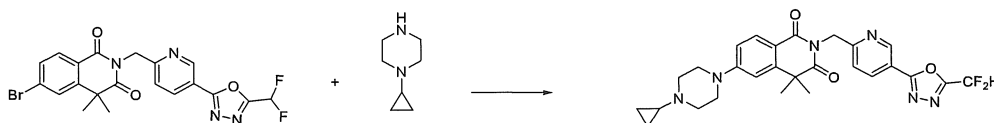
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 1-xyclohexylpiperazin (0,053 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết

được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 16,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,38 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,75 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,60 ~ 2,55 (m, 2H), 2,45 ~ 2,35 (m, 1H), 2,05 ~ 1,82 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,29 ~ 1,24 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 565,7 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 47: 6-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 47

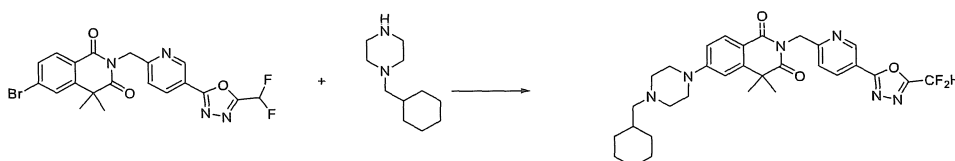


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 1-xyclopropylpiperazin (0,040 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 18,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 ~ 9,19 (m, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,71 ~ 1,67 (m, 7H), 0,53 ~ 0,49 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 523,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 48: 6-(4-(xyclohexylmetyl)piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 48



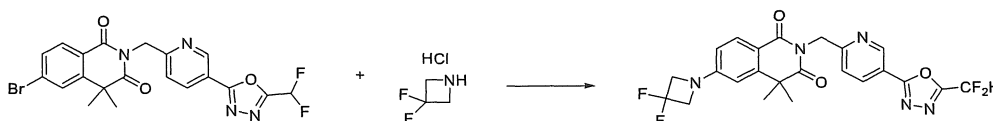
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 1-(xyclohexylmetyl)piperazin (0,057 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 24,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 ~ 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,83 ~ 1,71 (m, 4H), 1,67 ~ 1,71

(m, 6H), 1,60 ~ 1,55 (m, 1H), 1,32 ~ 1,27 (m, 4H), 1,00 ~ 0,80 (m, 2H). ; LRMS (ES) m/z 579,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 49: 6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 49

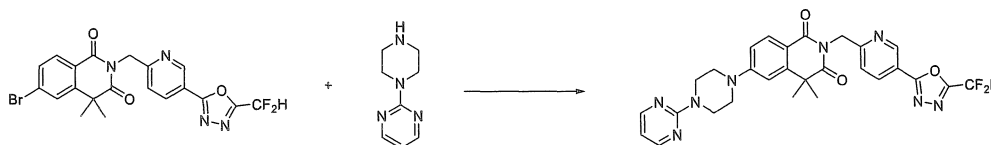


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,041 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl xanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 19,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (dd, $J = 5,5, 4,1$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,52 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 11,6$ Hz, 4H), 1,68 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 490,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 50: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 50

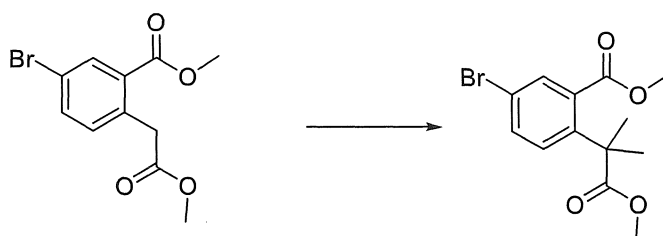


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisokinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 2-(piperazin-1-yl)pyrimidin (0,052 g, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 17,0%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,97 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 6,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 3,52 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 1,68 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 561,5 ($\text{M}^+ + 1$).

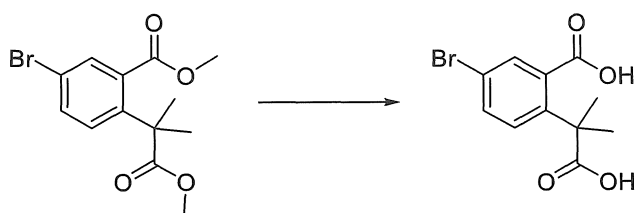
Tổng hợp hợp chất 51: 7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisokinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 5-brom-2-(1-metoxyl-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat



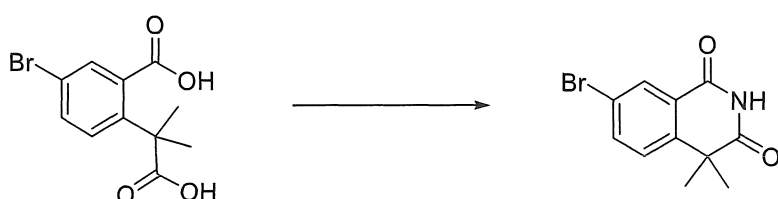
Metyl 5-brom-2-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (6,260 g, 21,803 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 2,616 g, 65,410 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Iotmetan (4,072 ml, 65,410 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,300 g, 77,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp axit 5-brom-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic



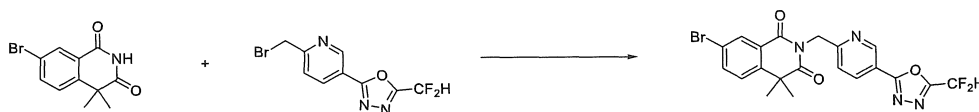
Metyl 5-brom-2-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat (5,300 g, 16,817 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (9,435 g, 168,169 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml)/nước (60 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,800 g, 99,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp 7-brom-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion



Axit 5-brom-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic (4,800 g, 16,718 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (1,105 g, 18,390 mmol) được trộn trong clobenzen (30 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (4,480 g, 99,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 51

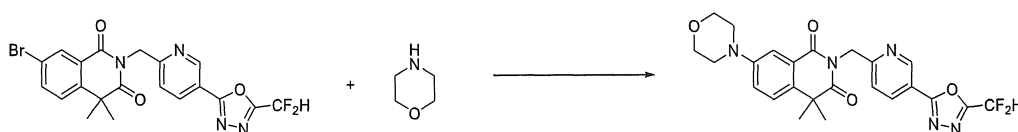


7-brom-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (4,480 g, 16,710 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(bromomethyl)pyridin-3-yl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol (7,270 g, 25,064 mmol) và kali cacbonat (4,619 g, 33,419 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,500 g, 56,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 ~ 9,05 (m, 1H), 8,37 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 ~ 7,93 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 0,25H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 52: 2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-7-morpholinoisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 52



7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), morpholin (0,027 ml, 0,314 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 14,8%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 ~ 9,20 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,40 (m, 2H), 7,26 ~ 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,26 ~ 3,23 (m, 4H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 484,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 53: Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 53



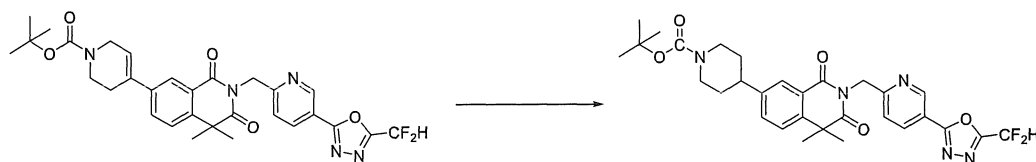
7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (1,000 g, 2,095 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,777 g, 2,514 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 0,153 g, 0,210 mmol) và natri cacbonat (0,444 g, 4,191 mmol) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (10

ml)/nước (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; ethyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,490 g, 40,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,51 ~ 7,45 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,17 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,16 ~ 4,11 (m, 2H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 ~ 2,56 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,51 (s, 9H).

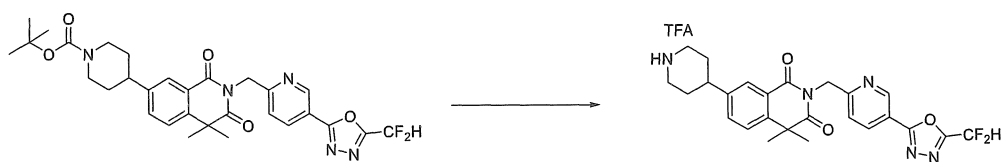
Tổng hợp hợp chất 54: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-metylpiperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)piperidin-1-carboxylat



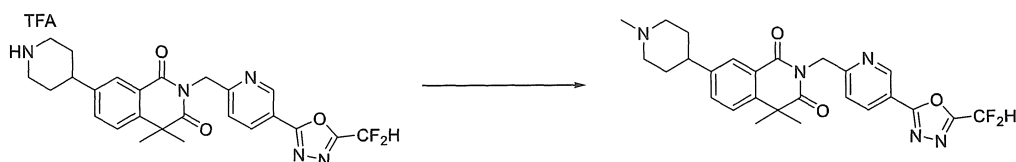
Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,490 g, 0,845 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (50 mg) được bổ sung từ từ, và được khuấy trong 12 giờ với sự hiện diện của bóng hydro được gắn vào đó ở cùng nhiệt độ. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,480 g, 97,6%, dầu không màu).

Bước 2. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (0,488 g, 0,839 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,642 ml, 8,390 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,490 g, 98,1%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 54



2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifluoaxetat (0,150 g, 0,252 mmol) được tạo ra ở bước 2, formaldehit (0,015 g, 0,504 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,044 ml, 0,252 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (0,107 g, 0,504 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 40,1%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 31,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H),

3,62 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,88 ~ 2,81 (m, 6H), 2,27 ~ 2,25 (m, 2H), 2,06 ~ 2,03 (m, 2H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 496,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 55: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 55

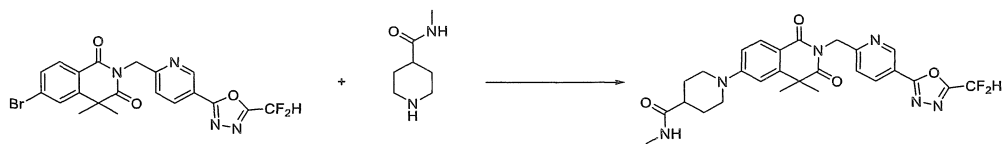


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,150 g, 0,252 mmol), oxetan-3-on (0,036 g, 0,504 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,044 ml, 0,252 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (0,107 g, 0,504 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 22,2%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,47 ~ 7,43 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 4,69 ~ 4,67 (m, 4H), 3,55 ~ 3,52 (m, 1H), 2,93 ~ 2,90 (m, 2H), 2,70 ~ 2,60 (m, 1H), 1,99 ~ 1,98 (m, 2H), 1,90 ~ 1,87 (m, 4H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 538,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 56: 1-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-metylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 56

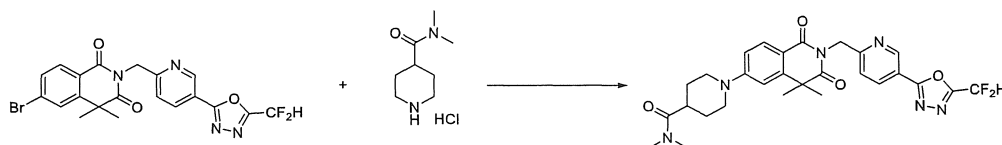


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), N-metylpipeidin-4-carboxamit (0,030 g, 0,210 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 26,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 ~ 9,20 (m, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 ~ 8,10 (m, 1H), 7,42 ~ 7,40 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,60 ~ 5,55 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,00 ~ 3,97 (m, 2H), 3,02 ~ 2,96 (m, 2H), 2,87 ~ 2,85 (m, 3H), 2,42 ~ 2,38 (m, 1H), 2,19 ~ 1,88 (m, 4H), 1,68 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 57: 1-(2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,N-dimetylpipeidin-4-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 57

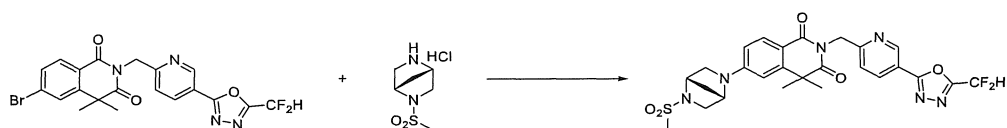


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), N,N-dimetylpiperidin-4-carboxamit hydroclorua (0,040 g, 0,210 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 17,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 4,00 ~ 3,96 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,05 ~ 2,98 (m, 5H), 2,80 ~ 2,75 (m, 1H), 1,97 ~ 1,83 (m, 4H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 553,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 58: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-((1S,4S)-5-(metylsulfonyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 58



6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), (1S,4S)-2-(metylsulfonyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan hydroclorua (0,045 g, 0,210 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol) và xesi

cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 41,7%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 ~ 9,20 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,63 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,69 ~ 3,66 (m, 1H), 3,58 ~ 3,50 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,50 ~ 2,04 (m, 2H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 573,6 (M⁺ + 1).

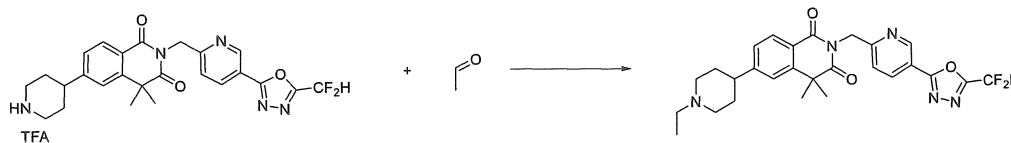
Tổng hợp hợp chất 59: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (1,340 g, 2,304 mmol) và axit trifloaxetic (1,764 ml, 23,039 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,300 g, 94,7%, dầu màu nâu).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 59

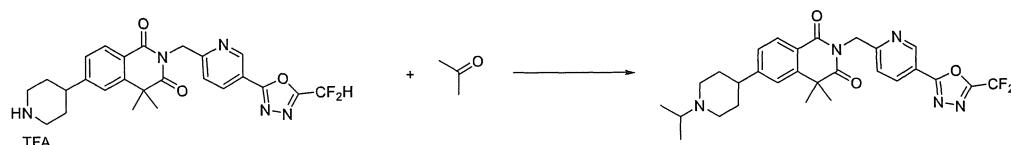


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) được tạo ra ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó axetaldehyt (0,030 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 46,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 ~ 9,17 (m, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 ~ 7,41 (m, 2H), 7,36 ~ 7,33 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,53 ~ 3,49 (m, 2H), 2,92 ~ 2,86 (m, 2H), 2,77 ~ 2,76 (m, 1H), 2,53 ~ 2,47 (m, 2H), 2,24 ~ 2,20 (m, 2H), 2,02 ~ 1,98 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,33 ~ 1,30 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 510,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 60: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 60



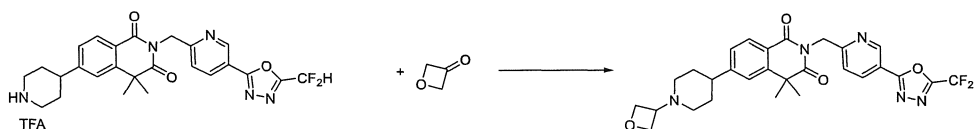
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó axeton

(0,039 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 28,4%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 ~ 9,18 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 ~ 7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,69 ~ 3,50 (m, 3H), 2,87 ~ 2,82 (m, 3H), 2,53 ~ 2,49 (m, 2H), 2,09 ~ 2,06 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,42 ~ 1,38 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 524,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 61: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 61

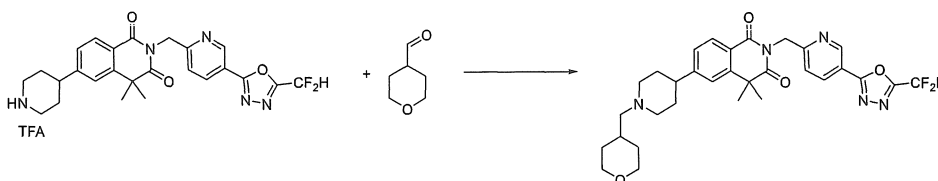


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó oxetan-3-on (0,048 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 55,4%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 ~ 9,18 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 ~ 7,33 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 4,73 ~ 4,67 (m, 4H), 3,58 ~ 3,54 (m, 1H), 2,96 ~ 2,93 (m, 2H), 1,70 ~ 1,60 (m, 1H), 2,09 ~ 2,00 (m, 2H), 1,93 ~ 1,88 (m, 4H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 538,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 62: 2-(((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 62

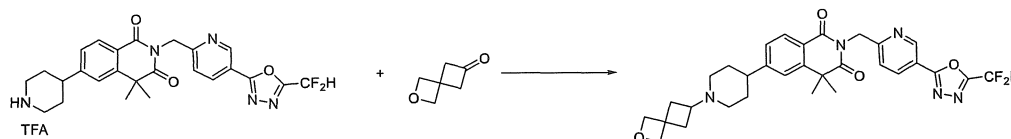


2-(((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (0,077 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 30,8%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 ~ 9,18 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 4,16 ~ 4,11 (m, 2H), 3,46 ~ 4,41 (m, 2H), 3,05 ~ 2,85 (m, 1H), 2,69 ~ 2,68 (m, 1H), 2,48 ~ 2,47 (m, 2H), 2,34 ~ 2,28 (m, 2H), 2,08 ~ 2,05 (m, 2H), 1,93 ~ 1,90 (m, 2H), 1,73 ~ 1,70 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,42 ~ 1,39 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 580,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 63: 6-(1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)piperidin-4-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 63

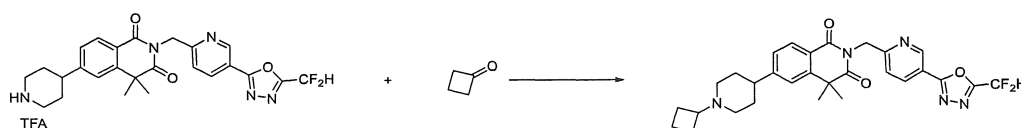


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on (0,075 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 10,3%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 4,74 ~ 4,63 (m, 8H), 4,16 ~ 4,12 (m, 1H), 3,15 ~ 3,13 (m, 2H), 2,68 ~ 2,61 (m, 3H), 2,47 ~ 2,45 (m, 2H), 2,30 ~ 2,28 (m, 2H), 1,68 (s, 6H) ; LRMS (ES) m/z 578,6 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 64: 6-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 64

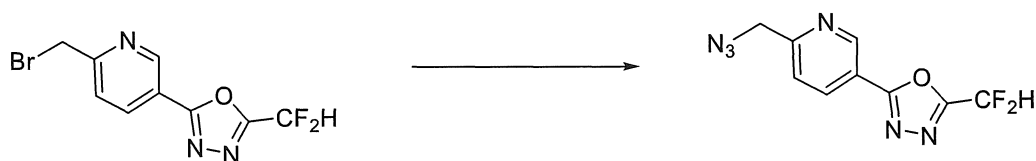


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,336 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,336 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và tiếp đó xyclobutanon (0,047 g, 0,672 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,142 g, 0,672 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 55,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 ~ 9,18 (m, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 3,43 ~ 3,38 (m, 2H), 2,99 ~ 2,93 (m, 1H), 2,72 ~ 2,68 (m, 1H), 2,24 ~ 2,01 (m, 8H), 1,98 ~ 1,71 (m, 4H), 1,68 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 536,6 ($M^+ + 1$).

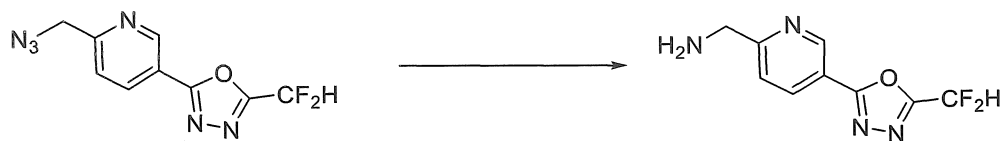
Tổng hợp hợp chất 65: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



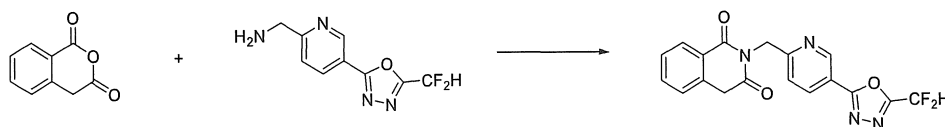
2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (3,000 g, 10,342 mmol) và natri azua (1,009 g, 15,513 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,310 g, 88,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 2. Tổng hợp (5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanamin



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,500 g, 5,948 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (100 mg) được bổ sung từ từ, và được khuấy trong 12 giờ với sự hiện diện của bóng hydro được gắn vào đó ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, và tiếp đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,300 g, 96,6%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 65

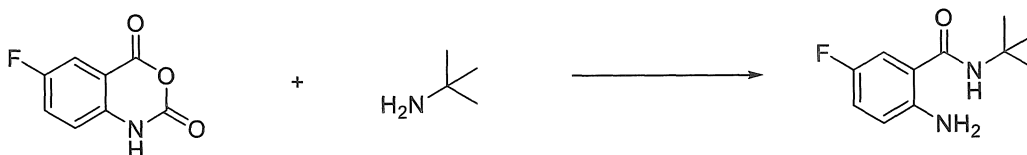


(5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanamin (1,235 g, 5,458 mmol) được tạo ra ở bước 2 và isocromen-1,3-dion (0,590 g, 3,639 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 11,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 ~ 9,21 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 ~ 7,63 (m, 1H), 7,52 ~ 7,50 (m, 1H), 7,38 ~ 7,36 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,45 (s, 2H), 4,20 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 371,4 (M⁺ + 1).

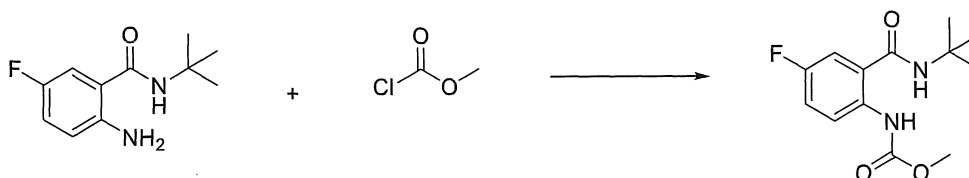
Tổng hợp hợp chất 66: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-(4-metoxymetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-amin-N-(tert-butyl)-5-flobenzamit



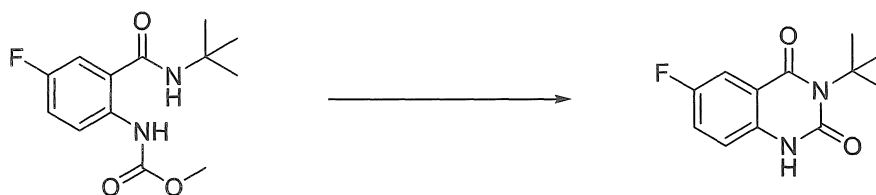
6-flo-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (5,000 g, 27,606 mmol), 2-metylpropan-2-amin (2,423 g, 33,127 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,337 g, 2,761 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,700 g, 46,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp metyl (2-(tert-butylcarbamoyl)-4-flophenyl)carbamat



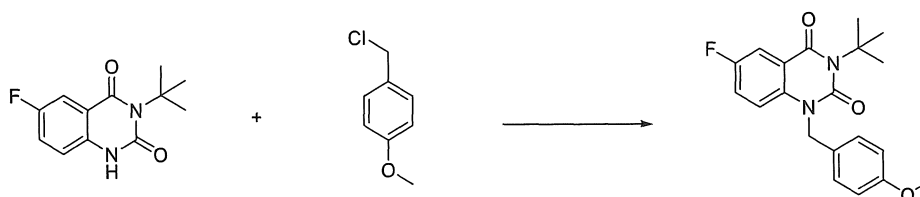
2-amin-N-(tert-butyl)-5-flobenzamit (2,700 g, 12,842 mmol) được tạo ra ở bước 1, metyl carboncloridat (1,456 g, 15,410 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 1,00 M trong H₂O, 25,684 ml, 25,684 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 N (10 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,570 g, 74,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 3-(tert-butyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



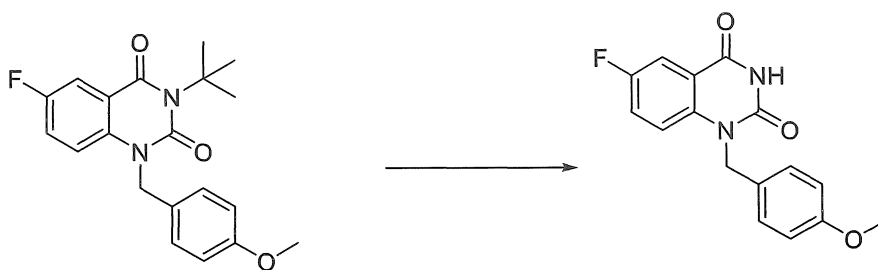
Metyl (2-(tert-butylcarbamoyl)-4-flophenyl)carbamamat (2,570 g, 9,579 mmol) được tạo ra ở bước 2 và kali hydroxit (5,374 g, 95,792 mmol) được hòa tan trong etanol (50 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước (10 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,520 g, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp 3-(tert-butyl)-6-flo-1-(4-metoxymethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



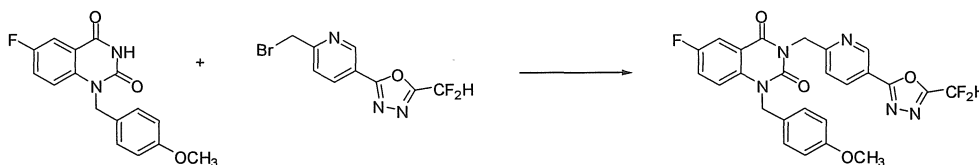
3-(tert-butyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,520 g, 6,434 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,386 g, 9,651 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(clometyl)-4-metoxymetilen (1,310 g, 8,364 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,660 g, 72,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp 6-flo-1-(4-metoxymethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



3-(tert-butyl)-6-fluoro-1-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione (1,660 g, 4,658 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 23,288 ml, 93,154 mmol) được trộn với nhau ở 100°C, sau đó hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước (10 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,250 g, 89,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 66



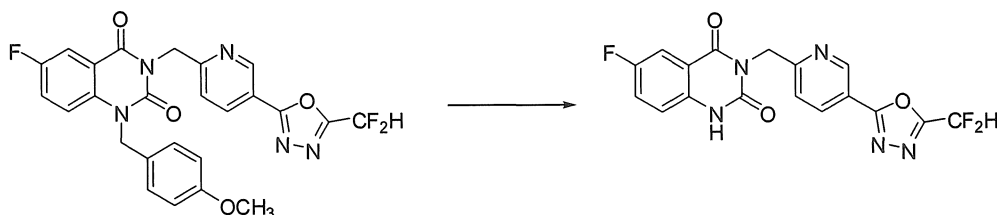
6-fluoro-1-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione (1,250 g, 4,163 mmol) được tạo ra ở bước 5, 2-(6-(bromomethyl)pyridin-3-yl)-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol (1,570 g, 5,411 mmol) và kali cacbonat (1,151 g, 8,325 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,600 g, 75,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 ~ 9,24 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 ~ 7,30 (m, 1H), 7,23 ~ 7,19

(m, 3H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,90 ~ 6,88 (m, 2H), 6,81 (s, 0,25H), 5,60 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 510,6 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 67: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 67

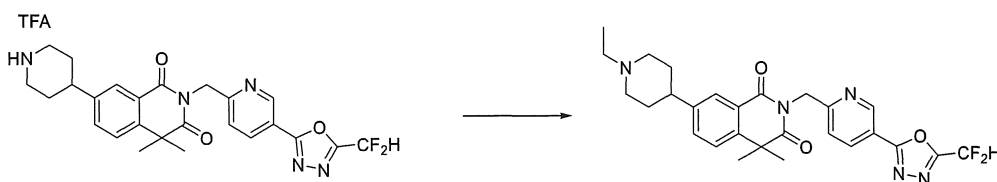


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-(4-metoxymetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,600 g, 3,141 mmol) và xeri amoni nitrat (5,165 g, 9,422 mmol) được hòa tan trong axetonitril (20 ml)/nước (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 73,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 ~ 9,08 (m, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,69 (s, 0,25H), 7,67 ~ 7,61 (m, 3H), 7,56 (s, 0,5H), 7,43 (s, 0,25H), 7,31 ~ 7,28 (m, 1H), 7,12 ~ 6,99 (m, 1H), 5,31 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 390,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 68: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-etyl)piperidin-4-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 68



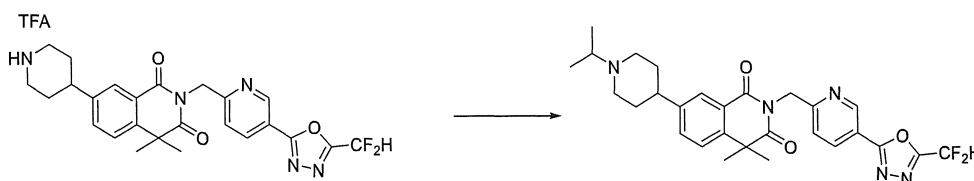
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,120 g, 0,202 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml)

ở nhiệt độ phòng, sau đó axetaldehyt (0,018 g, 0,403 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,403 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 22,4%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,52 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,94 ~ 2,88 (m, 2H), 2,82 ~ 2,75 (m, 1H), 2,59 ~ 2,53 (m, 2H), 2,21 ~ 2,18 (m, 2H), 2,02 ~ 2,00 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,34 ~ 1,30 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 510,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 69: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 69



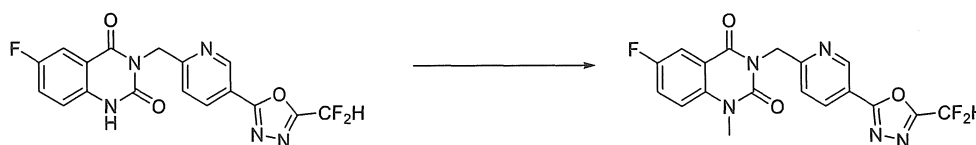
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,120 g, 0,202 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó axeton (0,030 ml, 0,403 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,403 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0

đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 37,9%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 ~ 9,16 (m, 1H), 8,34 ~ 8,31 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 ~ 7,62 (m, 1H), 7,52 ~ 7,50 (m, 1H), 7,45 ~ 7,43 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,54 ~ 3,51 (m, 3H), 2,83 ~ 2,80 (m, 3H), 2,45 ~ 2,35 (m, 2H), 2,08 ~ 2,02 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,38 ~ 1,36 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 524,6 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 70: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

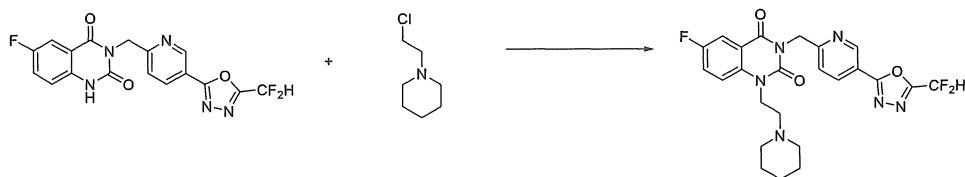
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 70



3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,257 mmol), iotmetan (0,032 ml, 0,514 mmol) và kali cacbonat (0,071 g, 0,514 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 29,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 ~ 9,21 (m, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,53 ~ 7,43 (m, 2H), 7,28 ~ 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,52 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 404,4 ($\text{M}^+ + 1$).

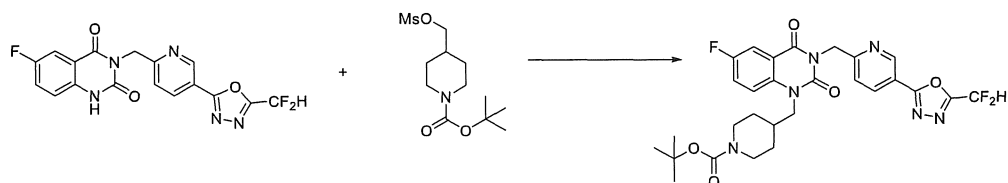
Tổng hợp hợp chất 71: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-(2-(piperidin-1-yl)etyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 71

3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,257 mmol), 1-(2-cloetyl)piperidin (0,076 g, 0,514 mmol) và kali cacbonat (0,124 g, 0,899 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 15,6%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,49 ~ 7,33 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,50 (s, 2H), 4,28 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,55 ~ 2,45 (m, 4H), 1,58 ~ 1,53 (m, 4H), 1,47 ~ 1,40 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 501,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 72: Tert-butyl 4-((3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 72

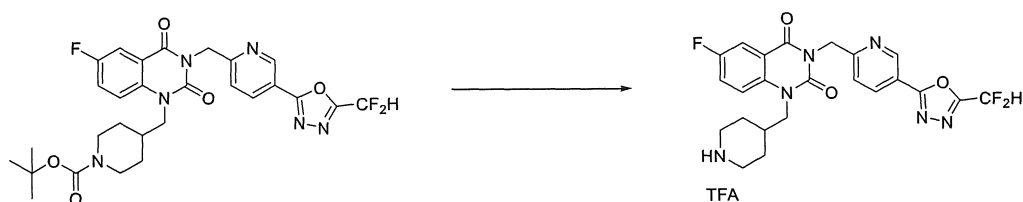
3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-floquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,283 g, 0,727 mmol), tert-butyl

4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,427 g, 1,454 mmol) và kali cacbonat (0,201 g, 1,454 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,166 g, 38,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 ~ 9,15 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,50 ~ 7,44 (m, 2H), 7,23 ~ 7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,50 (s, 2H), 4,14 ~ 4,08 (m, 4H), 2,65 ~ 2,60 (m, 2H), 2,05 ~ 2,03 (m, 1H), 1,68 ~ 1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 ~ 1,25 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 587,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 73: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-((1-metylpipecidin-4-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-1-(pipecidin-4-ylmetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)pipecidin-1-carboxylat (0,166 g, 0,283 mmol) và axit trifloaxetic (0,217 ml, 2,830 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,160 g, 94,2%, dầu màu nâu).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 73

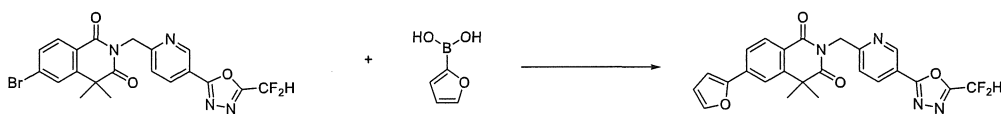


3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-fluoro-1-(piperidin-4-ylmethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione (0,160 g, 0,266 mmol) được tạo ra ở bước 1, formaldehit (0,016 g, 0,533 mmol), natri triaxetoxymethydrat (0,113 g, 0,533 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,046 ml, 0,266 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 60,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 ~ 9,16 (m, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 ~ 7,45 (m, 1H), 7,38 ~ 7,37 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,51 (s, 2H), 3,78 ~ 3,77 (m, 2H), 3,77 ~ 3,76 (m, 1H), 3,60 ~ 3,50 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,65 ~ 2,55 (m, 2H), 2,13 ~ 2,06 (m, 2H), 1,90 ~ 1,85 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 501,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 74: 2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-(furan-2-yl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dione

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 74



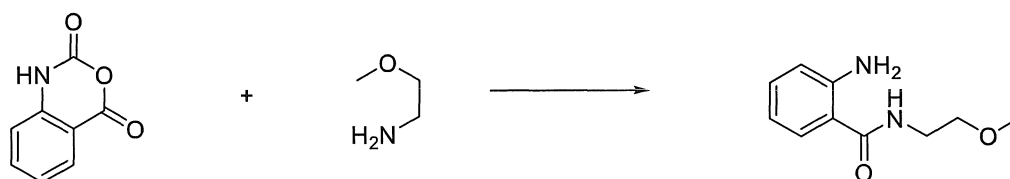
6-brom-2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dione (0,150 g, 0,314 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,053 g, 0,471 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 0,023 g, 0,031 mmol) và natri cacbonat (0,067 g, 0,629 mmol) được hòa tan trong 1,2-

dimetoxyetan (6 ml)/nước (3 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,003 g, 20,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,3, 0,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,89 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 6,58 ~ 6,57 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,76 (s, 2H).

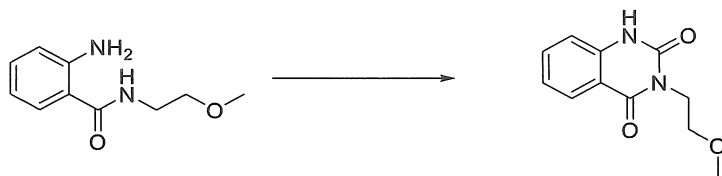
Tổng hợp hợp chất 75: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-metoxyetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

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



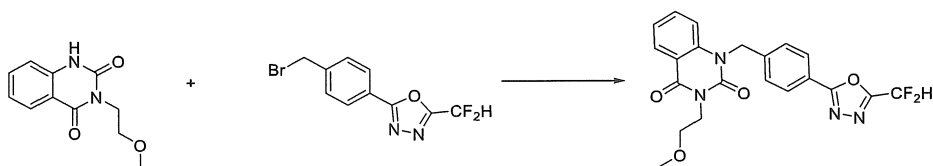
2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (10,000 g, 61,301 mmol), 2-metoxyetan-1-amin (4,604 g, 61,301 mmol) và trietylamin (8,544 ml, 61,301 mmol) được hòa tan trong ethanol (50 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (9,800 g, 82,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 3-(2-metoxyetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



2-amin-N-(2-methoxyethyl)benzamid (1,500 g, 7,723 mmol) được tạo ra ở bước 1 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,252 g, 7,723 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,300 g, 76,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 75



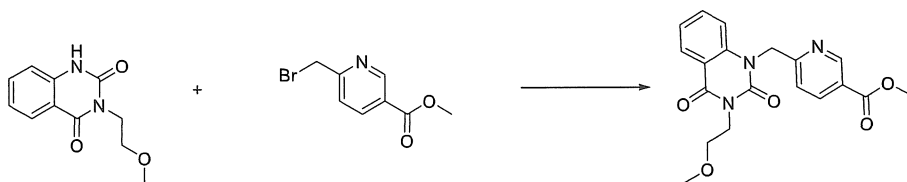
3-(2-methoxyethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,454 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó natri hydrua (60,00%, 0,027 g, 0,681 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,131 g, 0,454 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 25,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 6,7, 1,8$ Hz, 2H), 7,59 ~ 7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,29 ~ 7,25 (m, 1H), 7,06 ~ 7,04

(m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,48 (s, 2H), 4,45 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 429,3 ($M^+ + 1$).

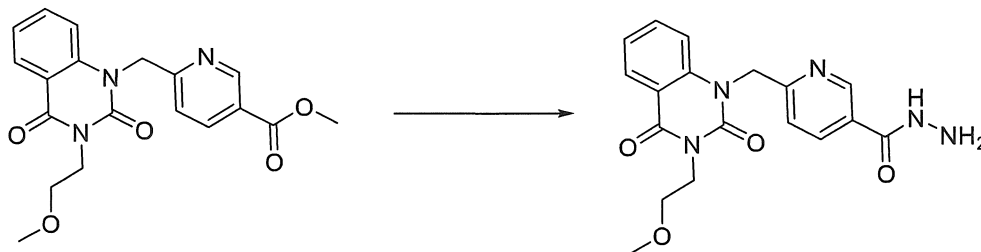
Tổng hợp hợp chất 76: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-metoxetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 6-((3-(2-metoxetyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinat



3-(2-metoxetyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,300 g, 1,362 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,109 g, 2,724 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(brommetyl)nicotinat (0,313 g, 1,362 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 59,6%) dưới dạng dầu không màu.

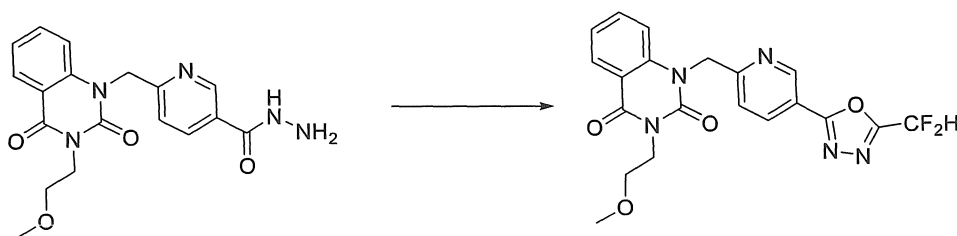
Bước 2. Tổng hợp 6-((3-(2-metoxetyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinohydrazua



Metyl 6-((3-(2-metoxetyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinat (0,090 g, 0,244 mmol) được tạo ra ở bước 1 và hydrazin monohydrat

(0,237 ml, 4,873 mmol) được hòa tan trong etanol (20 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 76

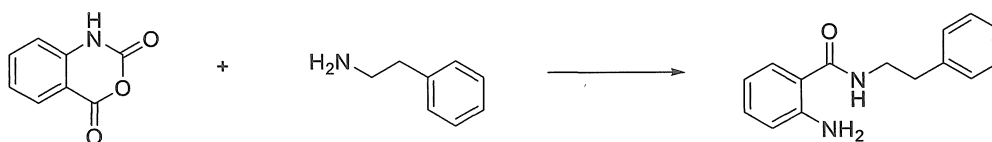


6-((3-(2-methoxyethyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)methyl)nicotinohydrazua (0,090 g, 0,244 mmol) được tạo ra ở bước 2, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,091 ml, 0,731 mmol) và imidazol (0,050 g, 0,731 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 28,7%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,32 ~ 9,30 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,62 ~ 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 ~ 7,20 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,58 (s, 2H), 4,43 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 430,4 (M⁺ + 1).

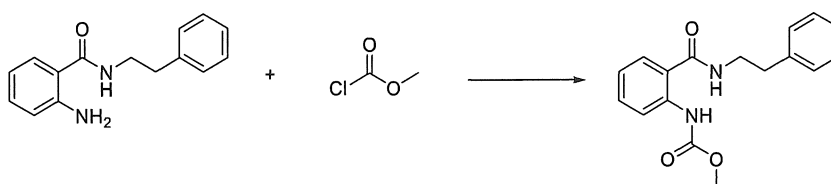
Tổng hợp hợp chất 77: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-3-phenethylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-amin-N-phenethylbenzamidit



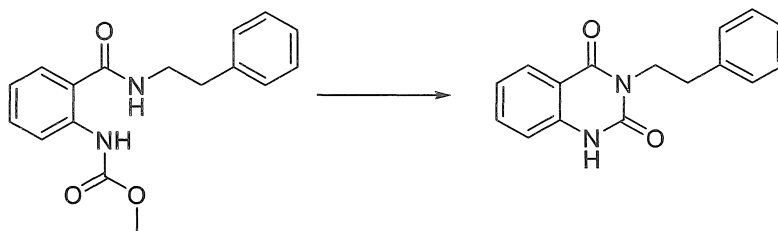
2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (3,000 g, 18,390 mmol), 2-phenyletan-1-amin (2,674 g, 22,068 mmol) và N,N-dimethylpyridin-4-amin (DMAP, 0,225 g, 1,839 mmol) được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,000 g, 90,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp metyl (2-(phenethylcarbamoyl)phenyl)carbamat



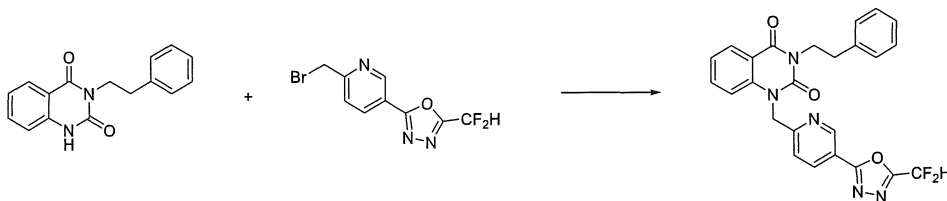
2-amin-N-phenethylbenzamid (4,000 g, 16,645 mmol) được tạo ra ở bước 1, metyl carboncloridat (1,887 g, 19,974 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 1,00 M trong H₂O, 33,290 ml, 33,290 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,790 g, 15,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3. Tổng hợp 3-phenethylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Metyl (2-(phenethylcarbamoyl)phenyl)carbammat (0,790 g, 2,648 mmol) được tạo ra ở bước 2 và kali hydroxit (1,486 g, 26,480 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,500 g, 70,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 77

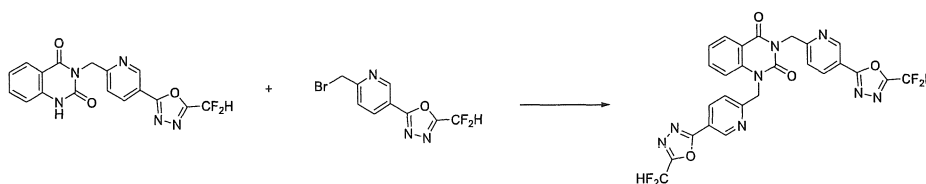


3-phenethylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,150 g, 0,563 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,034 g, 0,845 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,196 g, 0,676 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 48,5%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 5,9, 2,4$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,62 ~ 7,58 (m, 1H), 7,37 ~ 7,26 (m, 8H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,56 (s, 2H), 4,44 ~ 4,40 (m, 2H), 3,10 ~ 3,06 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 475,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 78: 1,3-bis((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 78

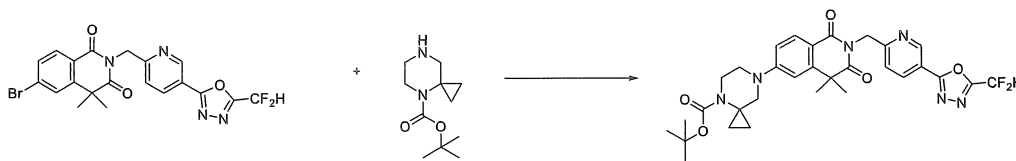


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,060 g, 0,162 mmol), 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,052 g, 0,178 mmol) và kali cacbonat (0,045 g, 0,323 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 50°C trong 18 giờ, và tiếp đó tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 53,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,39 ~ 8,36 (m, 2H), 8,28 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 ~ 7,61 (m, 1H), 7,56 ~ 7,51 (m, 2H), 7,31 ~ 7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 0,5H), 6,95 ~ 6,94 (m, 1H), 6,82 ~ 6,81 (m, 0,5H), 5,61 ~ 5,60 (m, 4H), 2,18 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 79: tert-butyl 7-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 79

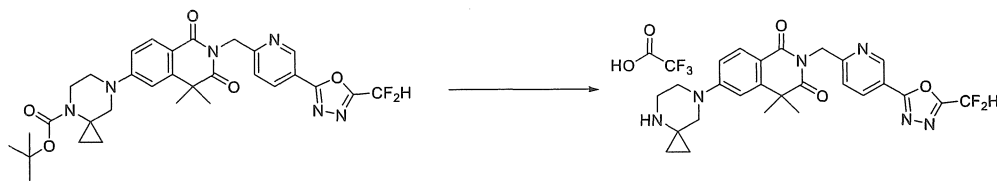


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,500 g, 1,048 mmol), tert-butyl 4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat (0,334 g, 1,571 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (Pd2(dba)3, 0,096 g, 0,105 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,061 g, 0,105 mmol) và xesi cacbonat (1,024 g, 3,143 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,230 g, 36,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,86 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,08 ~ 1,07 (m, 2H), 0,87 ~ 0,86 (m, 2H).

Tổng hợp hợp chất 80: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 7-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat (0,230 g, 0,378 mmol) và axit trifloaxetic (0,289 ml, 3,779 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,220 g, 93,5%, dầu màu nâu).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 80



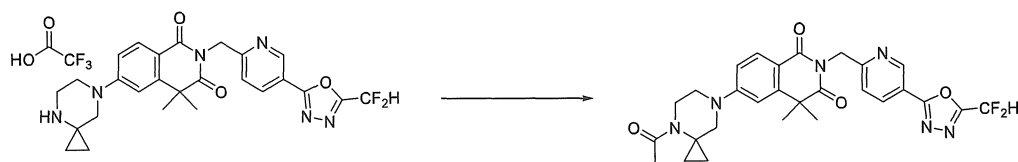
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,100 g, 0,161 mmol) được tạo ra ở bước 1, N,N-diisopropyletylamin (0,028 ml, 0,161 mmol), formaldehit (0,010 g, 0,321 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,068 g, 0,321 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 59,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,96 (s, 0,5H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,80 ~ 6,78 (m, 1,25H), 5,41 (s, 2H), 3,47 ~ 3,39 (m, 2H), 3,17

(s, 2H), 3,15 ~ 3,12 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,69 (s, 6H), 0,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Tổng hợp hợp chất 81: 6-(4-axetyl-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 81

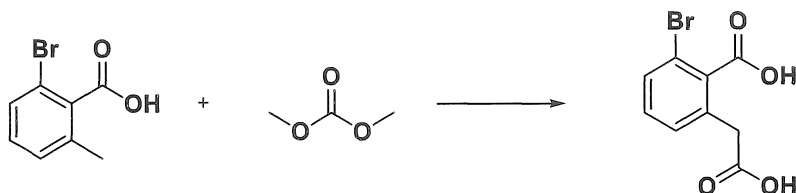


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,100 g, 0,161 mmol), axetyl clorua (0,023 ml, 0,321 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,084 ml, 0,482 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 67,8%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 ~ 9,17 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,86 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,00 ~ 3,80 (m, 2H), 3,47 ~ 3,43 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,14 ~ 1,08 (m, 4H).

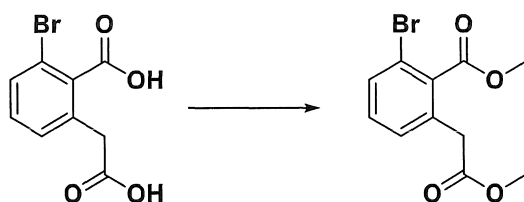
Tổng hợp hợp chất 82: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-8-(furan-2-yl)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp axit 2-brom-6-(carboxymetyl)benzoic



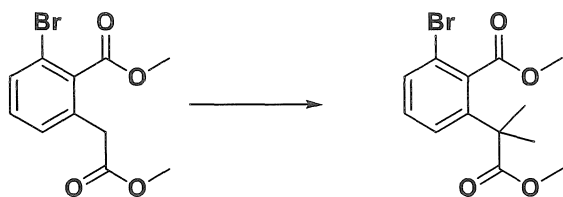
Diisopropylamin (27,691 ml, 186,003 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (300 ml) ở -78°C , sau đó n-butyllithi (dung dịch 2,50 M, 74,401 ml, 186,003 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Axit 2-brom-6-metylbenzoic (10,000 g, 46,501 mmol) và dimetyl cacbonat (7,830 ml, 93,002 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C , và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Dung dịch axit clohydric 1 N được thêm vào lớp dung dịch nước, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (7,700 g, 63,9%, dầu màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-brom-6-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat



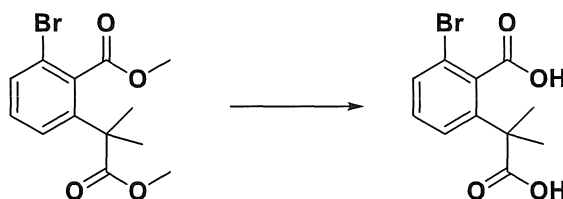
Axit 2-brom-6-(carboxymetyl)benzoic (7,700 g, 29,723 mmol) được tạo ra ở bước 1, dimetyl sulfat (11,247 g, 89,169 mmol) và kali cacbonat (12,324 g, 89,169 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (8,500 g, 99,6%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp methyl 2-brom-6-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat



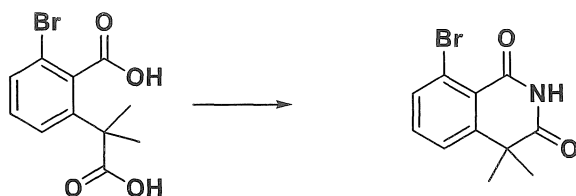
Metyl 2-brom-6-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (8,500 g, 29,605 mmol) được tạo ra ở bước 2 và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,480 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (200 ml) ở 0°C, sau đó iotmetan (2,212 ml, 35,526 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,600 g, 38,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp axit 2-brom-6-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic



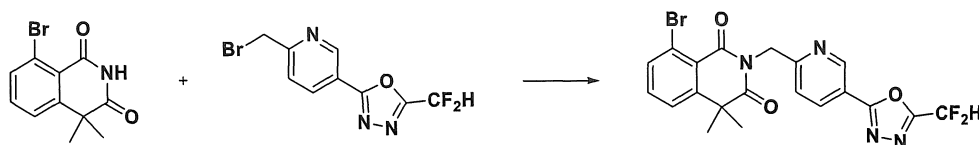
Metyl 2-brom-6-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat (3,600 g, 11,423 mmol) được tạo ra ở bước 3 và kali hydroxit (6,409 g, 114,228 mmol) được hòa tan trong metanol (15 ml)/nước (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng nước, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (3,250 g, 90,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5. Tổng hợp 8-brom-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion



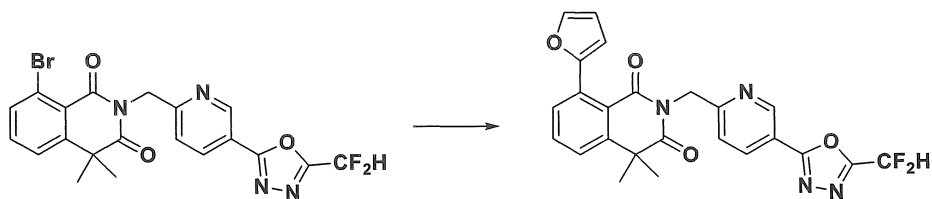
Axit 2-brom-6-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic (3,250 g, 11,320 mmol) được tạo ra ở bước 4 và ure (0,680 g, 11,320 mmol) được trộn trong 1,2-diclobenzen (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô, sau đó sản phẩm lọc thu được được tái kết tinh bằng hexan ở -10°C và được lọc để thu được chất rắn. Tiếp đó, chất rắn được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,670 g, 88,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 6. Tổng hợp 8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion



8-brom-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (2,000 g, 7,460 mmol) được tạo ra ở bước 5, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,380 g, 8,206 mmol), kali cacbonat (3,093 g, 22,379 mmol) và kali iotua (0,124 g, 0,746 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,640 g, 46,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 82

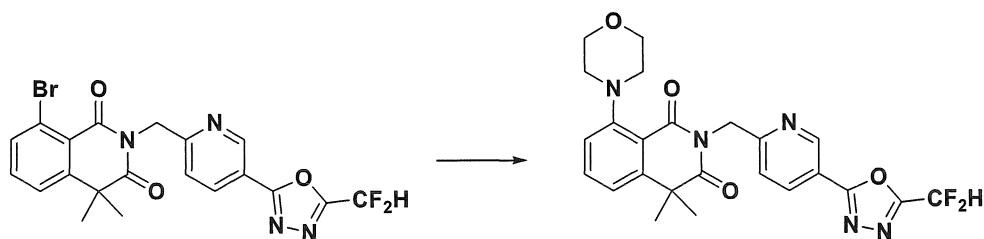


8-brom-2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,200 g, 0,419 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit furan-2-ylboronic (0,056 g, 0,503 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,410 g, 1,257 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 23,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 1H), 6,52 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 1,76 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 465,2 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 83: 2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-8-morpholinoisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 83

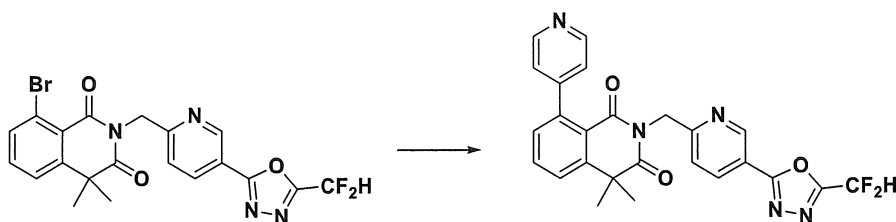


8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,068 g, 0,142 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 82, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,013 g, 0,014 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,008 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,139 g, 0,427 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,005 g, 7,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 - 6,81 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,97 - 3,95 (m, 4H), 3,24 - 3,23 (m, 4H), 1,71 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 484,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 84: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-8-(pyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 84



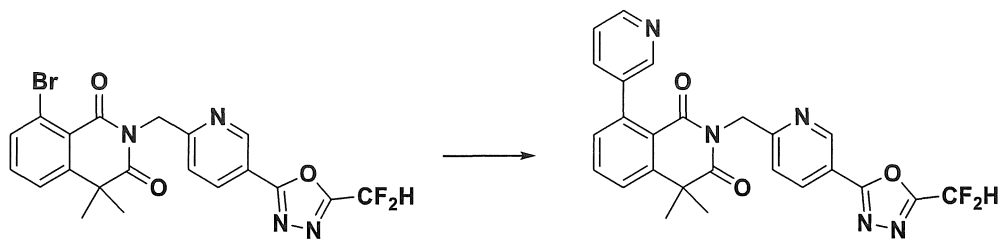
8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 82, axit pyridin-4-ylboronic (0,046 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C

trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 60%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 28,1%) dưới dạng chất rắn màu xám.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,60 - 8,59 (m, 2H), 8,29 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,23 - 7,21 (m, 3H), 7,05 - 6,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 1,76 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 476,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 85: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-8-(pyridin-3-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 85



8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 82, axit pyridin-3-ylboronic (0,046 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 60%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 31,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 1,78 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 476,2 ($M^+ + 1$).

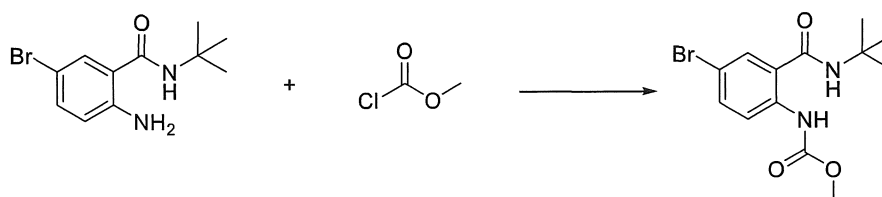
Tổng hợp hợp chất 86: 6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-amin-5-brom-N-(tert-butyl)benzamid



6-brom-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (8,000 g, 33,054 mmol), 2-metylpropan-2-amin (2,901 g, 39,665 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,404 g, 3,305 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (5,500 g, 61,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

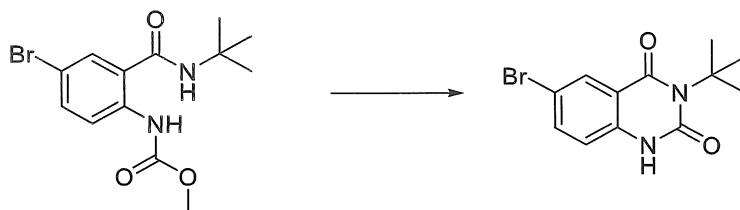
Bước 2. Tổng hợp metyl (4-brom-2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbamat



2-amin-5-brom-N-(tert-butyl)benzamid (4,300 g, 15,858 mmol) được tạo ra ở bước 1, metyl carboncloridat (1,498 g, 15,858 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,143 ml, 23,787 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột

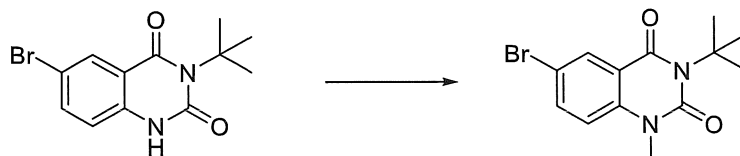
40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,280 g, 43,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

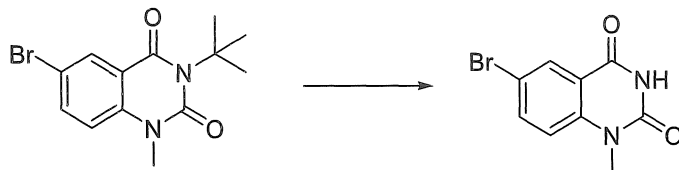


Metyl (4-brom-2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbamate (2,280 g, 6,926 mmol) được tạo ra ở bước 2 và kali hydroxit (3,886 g, 69,261 mmol) được hòa tan trong etanol (20 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Axit clohydric (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,830 g, 88,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

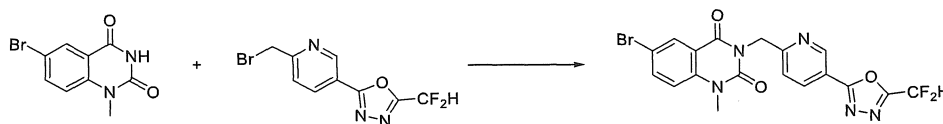
Bước 4. Tổng hợp 6-brom-3-(tert-butyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



6-brom-3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,830 g, 6,159 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,369 g, 9,238 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Iotmetan (0,575 ml, 9,238 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,440 g, 75,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp 6-brom-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

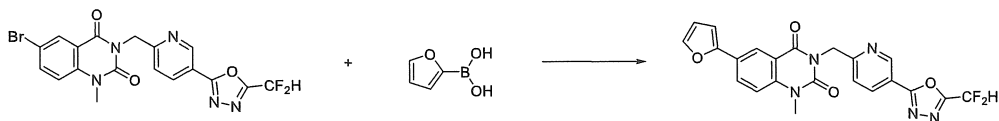
6-brom-3-(tert-butyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (1,300 g, 4,178 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit clohydric (dung dịch 6,00 M trong H₂O, 17,407 ml, 104,441 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (25 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,980 g, 92,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 86

6-brom-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,980 g, 3,842 mmol) được tạo ra ở bước 5, 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,226 g, 4,226 mmol) và kali cacbonat (1,062 g, 7,684 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,600 g, 89,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

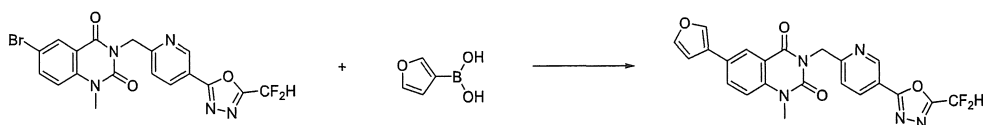
LRMS (ES) m/z 465,4 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 87: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(furan-2-yl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 87

6-brom-3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,036 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 20,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,53 ~ 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,75 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 452,2 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 88: 3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-6-(furan-3-yl)-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion**Bước 1. Tổng hợp hợp chất 88**

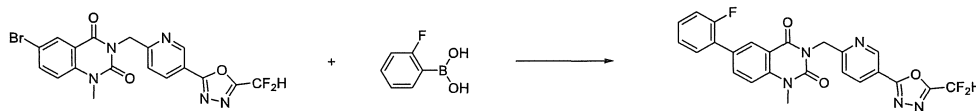
6-brom-3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,036 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và

xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 30,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 ~ 9,22 (m, 1H), 8,37 ~ 8,34 (m, 2H), 7,86 ~ 7,81 (m, 2H), 7,30 ~ 7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,77 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất 89: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-flophenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 89

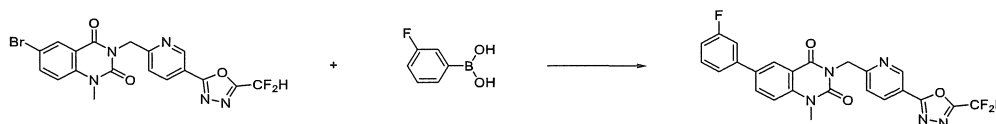


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit (2-flophenyl)boronic (0,045 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 19,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (dt, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 ~ 7,49 (m, 2H), 7,41 ~ 7,35 (m, 2H), 7,28 ~ 7,26 (m, 1H), 7,24 ~ 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 480,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 90: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3-flophenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 90

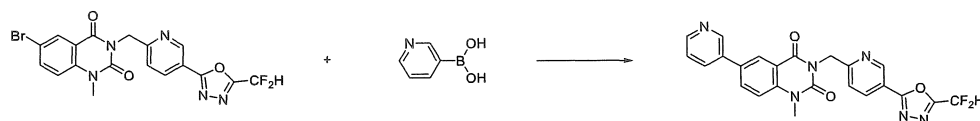


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit (3-flophenyl)boronic (0,045 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 29,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,46 ~ 7,44 (m, 1H), 7,38 ~ 7,33 (m, 1H), 7,12 ~ 7,07 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,57 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất 91: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-6-(pyridin-3-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 91

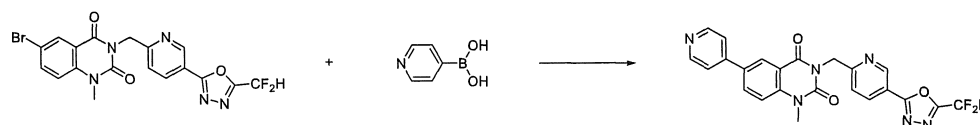


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,040 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 25,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 ~ 7,40 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,57 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 463,2 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 92: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 92



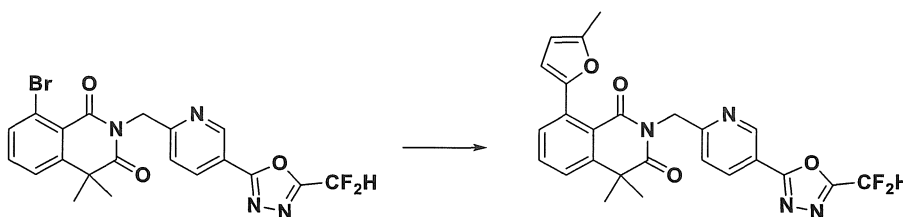
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,040 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (II, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước

được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 30,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,72 ~ 8,71 (m, 2H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 ~ 7,53 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

Tổng hợp hợp chất 93: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-8-(5-metylfuran-2-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 93

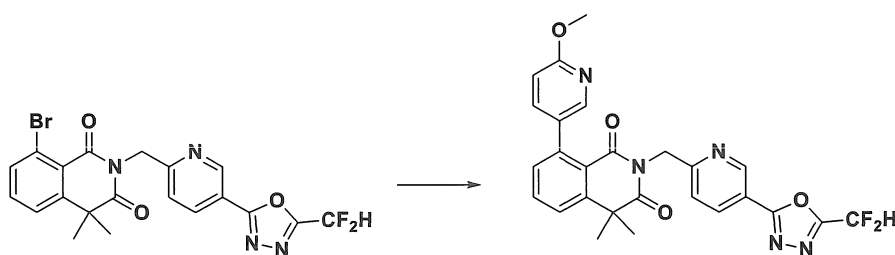


8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 82, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,078 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl_2 , 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 13,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J = 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,74 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 479,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 94: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 94

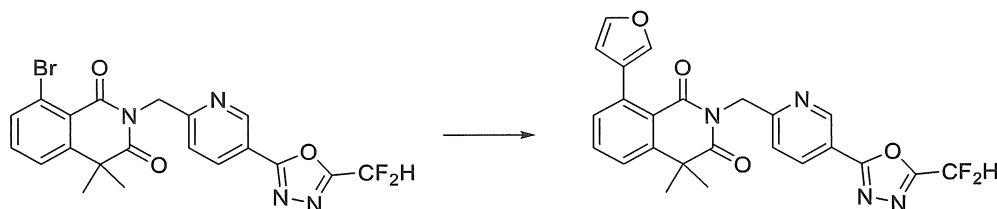


8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 82, axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (0,058 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 10,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,78 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 506,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 95: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-8-(furan-3-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 95

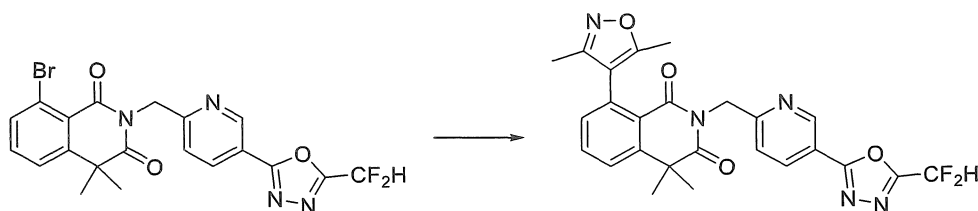


8-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,042 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (tấm SiO₂, 20x20x1 mm; etyl axetat/dung dịch hexan = 25%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 31,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,52 ~ 7,52 (m, 1H), 7,45 ~ 7,42 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 6,48 ~ 6,47 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 1,76 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 465,0 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 96: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-8-(3,5-dimetylisooxazol-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 96

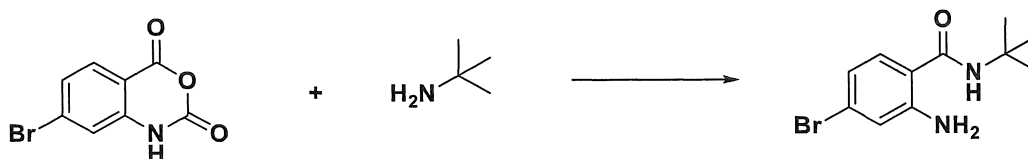


8-brom-2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,150 g, 0,314 mmol), axit (3,5-dimethylisooxazol-4-yl)boronic (0,053 g, 0,377 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,307 g, 0,943 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,092 g, 59,3%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (d, J = 5,4 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 494,2 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 97: 7-brom-3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

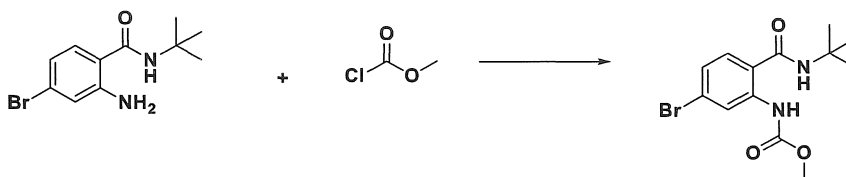
Bước 1. Tổng hợp 2-amin-4-brom-N-(tert-butyl)benzamid



7-brom-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (10,000 g, 41,317 mmol), 2-methylpropan-2-amin (3,626 g, 49,581 mmol) và N,N-dimethylpyridin-4-amin (DMAP, 0,505 g, 4,132 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng,

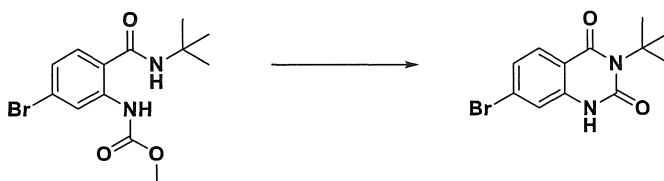
sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (7,700 g, 68,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp metyl (5-brom-2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbamat



2-amin-4-brom-N-(tert-butyl)benzamid (7,700 g, 28,397 mmol) được tạo ra ở bước 1, metyl carboncloridat (2,683 g, 28,397 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (7,419 ml, 42,595 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,720 g, 39,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3. Tổng hợp 7-brom-3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Metyl (5-brom-2-(tert-butylcarbamoyl)phenyl)carbamat (3,720 g, 11,300 mmol) được tạo ra ở bước 2 và kali hydroxit (6,340 g, 113,005 mmol) được hòa tan trong etanol (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi

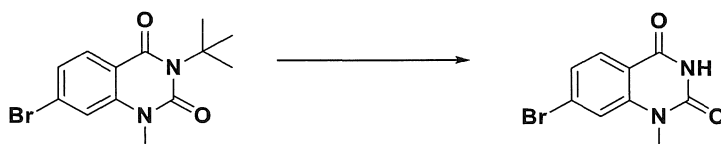
được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,000 g, 59,6%, dầu màu nâu).

Bước 4. Tổng hợp 7-brom-3-(tert-butyl)-1-methylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



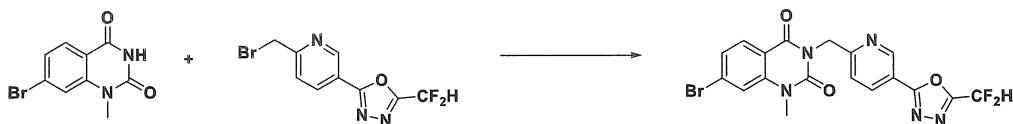
7-brom-3-(tert-butyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,000 g, 6,731 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó iotmetan (0,629 ml, 10,096 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Natri hydrua (60,00%, 0,404 g, 10,096 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,000 g, 95,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp 7-brom-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion



7-brom-3-(tert-butyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (2,000 g, 6,427 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit clohydric (dung dịch 6,00 M trong H₂O, 16,068 ml, 96,407 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,500 g, 91,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 97

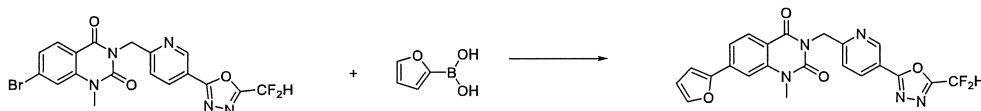


6-brom-2-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol) được tạo ra ở bước 5, axit pyridin-4-ylboronic (0,039 g, 0,314 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,102 g, 0,314 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 40,2%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 ~ 7,42 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,51 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).

Tổng hợp hợp chất 98: 3-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(furan-2-yl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 98



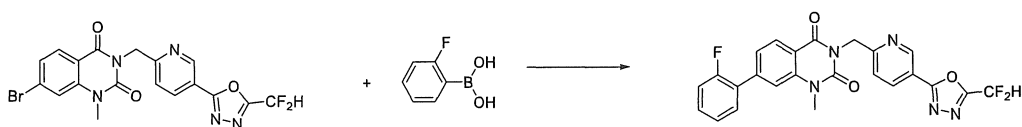
7-brom-3-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit furan-2-ylboronic (0,036 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút,

và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 20,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 ~ 7,50 (m, 4H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,59 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 452,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 99: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(2-flophenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 99

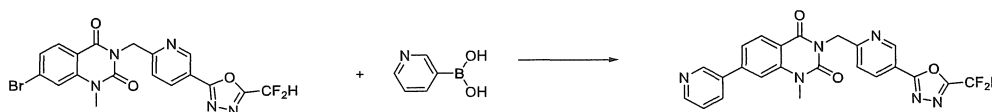


7-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit (2-flophenyl)boronic (0,045 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 22,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 ~ 9,23 (m, 1H), 8,37 ~ 8,32 (m, 2H), 7,54 ~ 7,42 (m, 5H), 7,32 ~ 7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,56 (s, 2H), 3,69 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 480,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 100: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-7-(pyridin-3-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 100

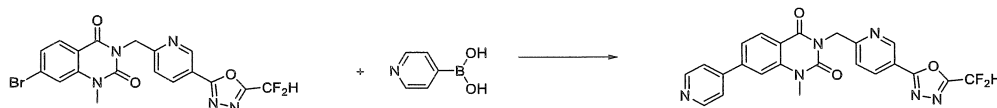


7-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit pyridin-3-ylboronic (0,040 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 26,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,38 ~ 8,35 (m, 2H), 7,98 ~ 7,96 (m, 1H), 7,62 ~ 7,42 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 463,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 101: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-7-(pyridin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 101

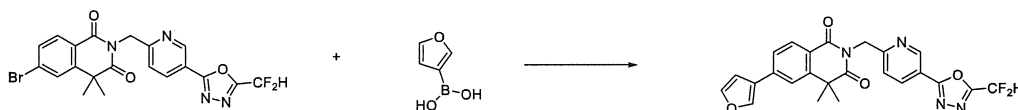


7-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,100 g, 0,215 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit pyridin-4-ylboronic (0,040 g, 0,323 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,105 g, 0,323 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 30,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 ~ 9,20 (m, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,38 ~ 8,35 (m, 1H), 7,58 ~ 7,52 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,55 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 463,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 102: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(furan-3-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 102



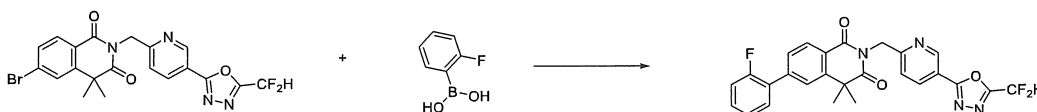
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit furan-3-ylboronic (0,035 g, 0,314 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,102 g, 0,314 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (30 ml)/nước (10 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút,

và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 34,9%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,59 ~ 7,56 (m, 3H), 7,47 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,79 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 465,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 103: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-flophenyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 103



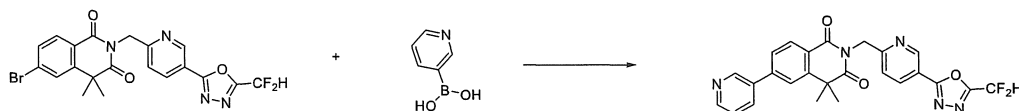
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit (2-flophenyl)boronic (0,044 g, 0,314 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,102 g, 0,314 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (30 ml)/nước (10 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 33,9%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,37 ~ 8,32 (m, 2H), 7,72 ~ 7,71 (m, 1H), 7,66 ~ 7,63 (m, 1H), 7,53 ~ 7,42 (m, 3H), 7,32 ~ 7,29 (m, 1H), 7,25

~ 7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 1,76 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 493,4 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 104: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 104

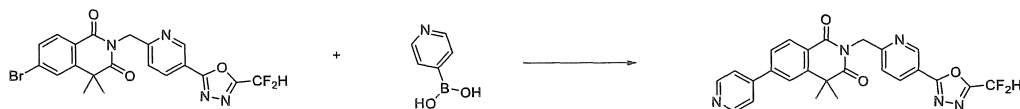


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit pyridin-3-ylboronic (0,039 g, 0,314 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,102 g, 0,314 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (30 ml)/nước (10 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfate khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 10,0%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,93 (dd, $J = 2,3$, 0,7 Hz, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,8$, 1,6 Hz, 1H), 8,39 ~ 8,35 (m, 2H), 7,97 ~ 7,94 (m, 1H), 7,71 ~ 7,69 (m, 2H), 7,50 ~ 7,45 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,47 (s, 2H), 1,78 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 476,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 105: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 105

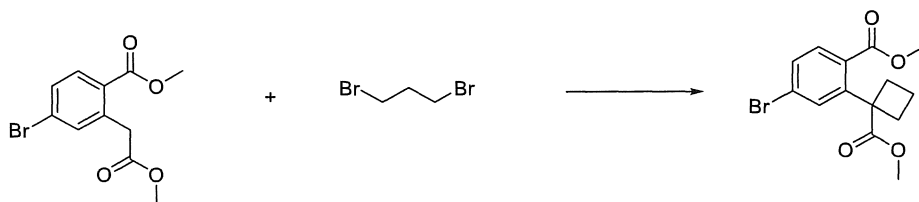


6-brom-2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 97, axit pyridin-4-ylboronic (0,039 g, 0,314 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,014 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,102 g, 0,314 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 40,2%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,38 ~ 8,33 (m, 2H), 7,74 ~ 7,70 (m, 2H), 7,56 ~ 7,55 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,45 (s, 2H), 1,78 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 476,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 106: 6'-brom-2'-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion

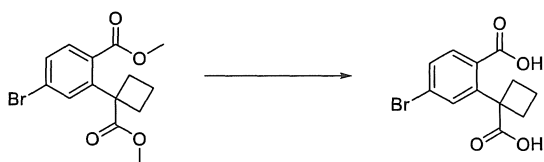
Bước 1. Tổng hợp methyl 4-brom-2-(1-(metoxycarbonyl)xyclobutyl)benzoat



Methyl 4-brom-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)benzoat (2,500 g, 8,707 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C , sau đó natri hydrua (60,00%, 1,045 g, 26,122 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1,3-dibromopropan (1,758 g, 8,707 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và

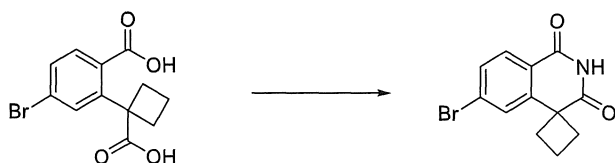
tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,100 g, 38,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp axit 4-brom-2-(1-carboxycyclobutyl)benzoic

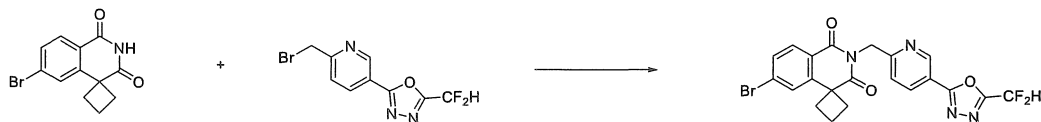


Metyl 4-brom-2-(1-(metoxycarbonyl)cyclobutyl)benzoat (1,100 g, 3,362 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (1,886 g, 33,622 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml)/nước (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch axit clohydric 1 N (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,840 g, 83,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 6'-brom-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion



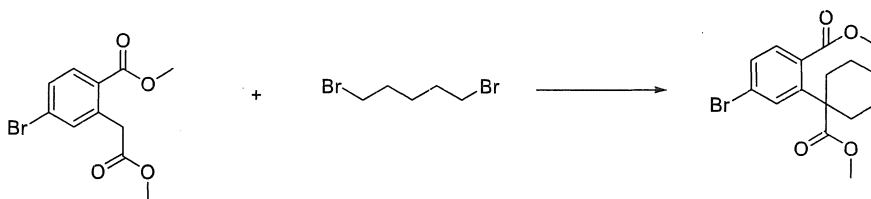
Axit 4-brom-2-(1-carboxycyclobutyl)benzoic (0,840 g, 2,808 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (0,186 g, 3,089 mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 89,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 106

6'-brom-1'H-spiro[cyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'-(2'H)-dione (0,500 g, 1,785 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,518 g, 1,785 mmol) và kali cacbonat (0,370 g, 2,677 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,440 g, 50,4%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 ~ 7,98 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,45 (s, 2H), 3,06 ~ 2,99 (m, 2H), 2,55 ~ 2,45 (m, 2H), 2,44 ~ 2,29 (m, 2H).

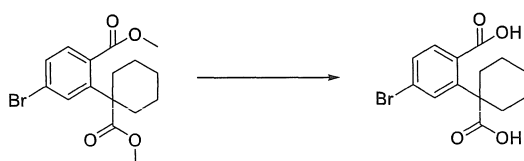
Tổng hợp hợp chất 107: 6'-brom-2'-((5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1'H-spiro[cyclohexan-1,4'-isoquinolin]-1',3'-(2'H)-dione

Bước 1. Tổng hợp metyl 4-brom-2-(1-(metoxycarbonyl)cyclohexyl)benzoat

Metyl 4-brom-2-(2-metoxi-2-oxoetyl)benzoat (2,500 g, 8,707 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 1,045 g, 26,122 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút.

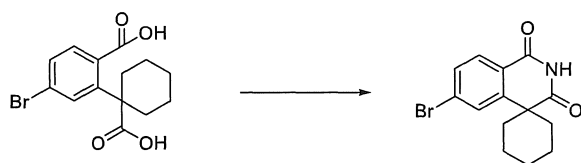
1,5-dibrompentan (2,002 g, 8,707 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,000 g, 32,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp axit 4-brom-2-(1-carboxycyclohexyl)benzoic

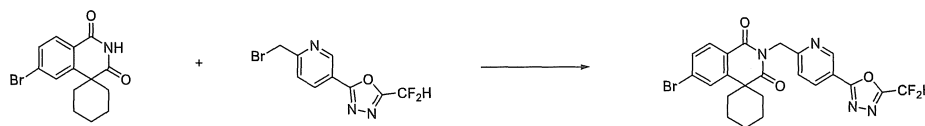


Metyl 4-brom-2-(1-(metoxycarbonyl)cyclohexyl)benzoat (1,000 g, 2,815 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (1,579 g, 28,151 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml)/nước (10 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. dung dịch axit clohydric 1 N (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,894 g, 97,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 6'-brom-1'H-spiro[cyclohexan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion



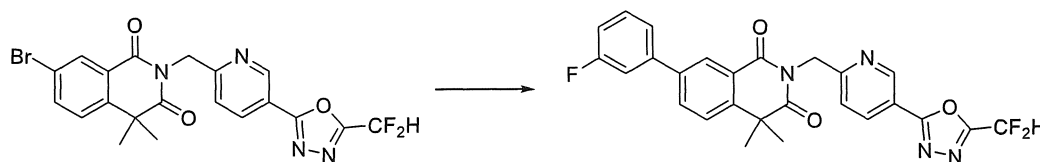
Axit 4-brom-2-(1-carboxycyclohexyl)benzoic (0,890 g, 2,720 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (0,180 g, 2,992 mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10 ml), tiếp đó được chiếu xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, và tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,347 g, 41,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 107

6'-brom-1'-H-spiro[xyclohexan-1,4'-isoquinolin]-1',3'-(2'H)-dion (0,370 g, 1,201 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,348 g, 1,201 mmol) và kali cacbonat (0,249 g, 1,801 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 32,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 ~ 9,17 (m, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,37 (s, 2H), 2,17 ~ 2,14 (m, 2H), 2,07 ~ 1,80 (m, 6H), 1,79 ~ 1,66 (m, 2H).

Tổng hợp hợp chất 108: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(3-flophenyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 108

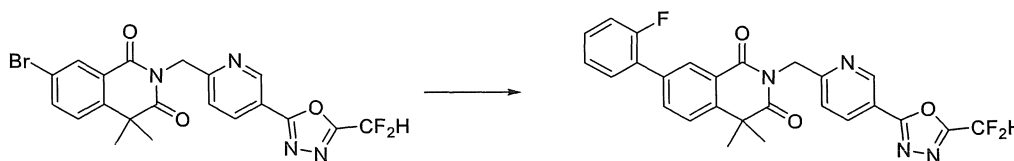
7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit (3-flophenyl)boronic (0,035 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn

trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,066 g, 64,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 ~ 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,11 ~ 6,81 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 1,75 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 493,3 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 109: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(2-flophenyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 109



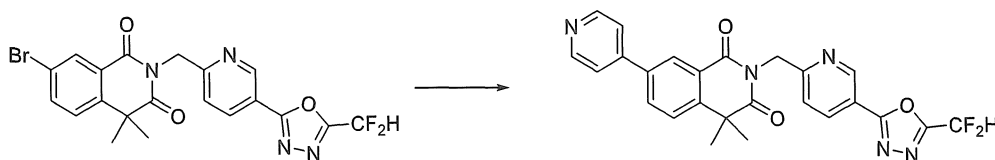
7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit (2-flophenyl)boronic (0,035 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột

4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,057 g, 55,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 ~ 8,33 (m, 1H), 7,91 ~ 7,88 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 ~ 7,46 (m, 2H), 7,38 ~ 7,35 (m, 1H), 7,28 ~ 7,16 (m, 2H), 7,07 ~ 6,81 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,75 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 493,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 110: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(pyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 110

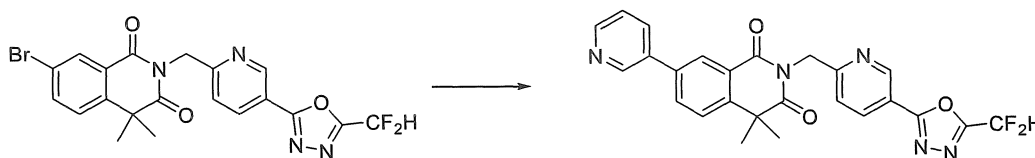


7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,031 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 60%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 47,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,75 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 476,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 111: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(pyridin-3-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 111

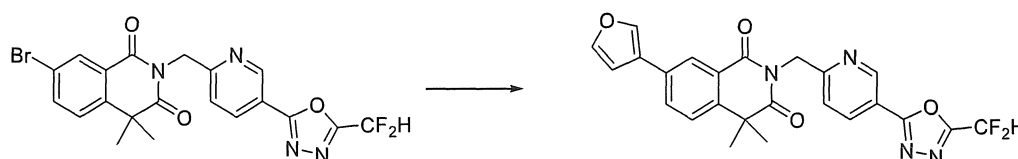


7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,031 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 60%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 42,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,96 ~ 7,89 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,39 (m, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,74 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 476,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 112: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(furan-3-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 112

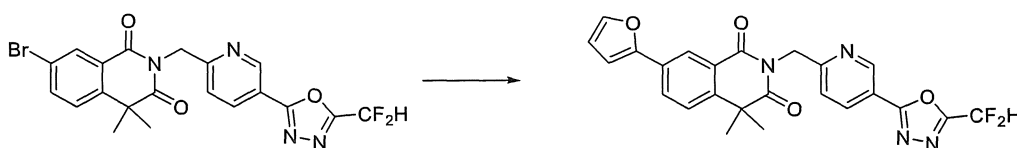


7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,028 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 51,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 ~ 8,34 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,55 ~ 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 ~ 6,78 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 1,72 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 465,2 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 113: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(furan-2-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 113



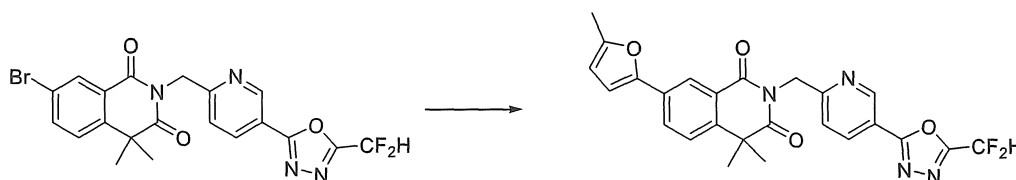
7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,028 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó

được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 51,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,56 ~ 7,46 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 ~ 6,78 (m, 2H), 6,53 ~ 6,52 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 1,72 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 465,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 114: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(5-metylfuran-2-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 114



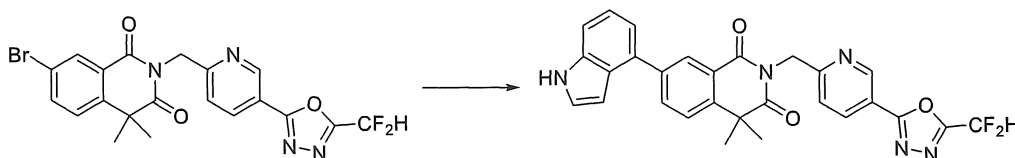
7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,052 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 52,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47

(d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,10 ~ 6,09 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,71 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 479,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 115: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1H-indol-4-yl)-4,4-dimetylisoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 115

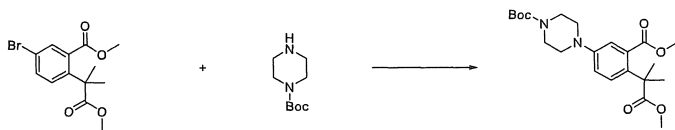


7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,210 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,040 g, 0,251 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,007 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,205 g, 0,629 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,045 g, 41,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,49 (brs, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 ~ 7,44 (m, 2H), 7,32 ~ 7,24 (m, 3H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 6,75 ~ 6,74 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 1,79 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 514,3 ($M^+ + 1$).

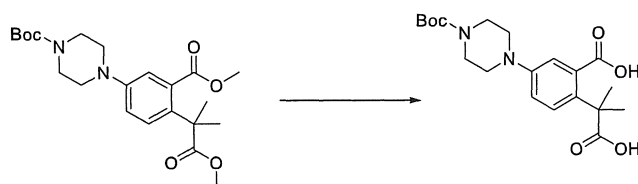
Tổng hợp hợp chất 116: tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoinquinolin-7-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)-3-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Metyl 5-brom-2-(1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)benzoat (4,990 g, 15,833 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,834 g, 20,583 mmol), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (0, 0,809 g, 1,583 mmol) và xesi cacbonat (12,897 g, 39,583 mmol) được hòa tan trong toluen (20 ml) ở 100°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/diclometan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,020 g, 30,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp axit 5-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic



Tert-butyl 4-(4-(1-metoxo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)-3-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (2,000 g, 4,756 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (2,668 g, 47,561 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml)/nước (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat

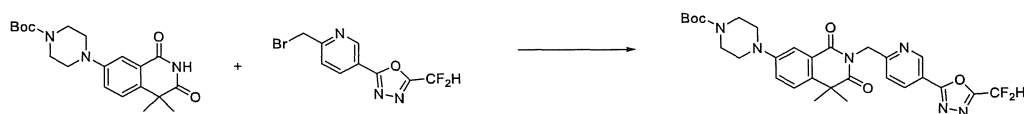
khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,500 g, 80,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)piperazin-1-carboxylat



Axit 5-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-2-(2-carboxypropan-2-yl)benzoic (1,500 g, 3,822 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (0,253 g, 4,204 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 150°C trong 18 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,530 g, 37,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 116



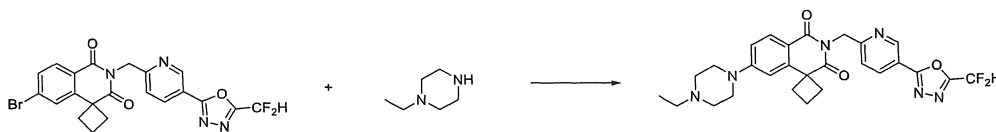
Tert-butyl 4-(4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)piperazin-1-carboxylat (0,420 g, 1,125 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,359 g, 1,237 mmol) và kali cacbonat (0,311 g, 2,249 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão

hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,400 g, 61,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,45 ~ 7,40 (m, 2H), 7,28 ~ 7,27 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,45 (s, 2H), 3,62 ~ 3,59 (m, 4H), 3,24 ~ 3,22 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất 117: 2'-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6'-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 117



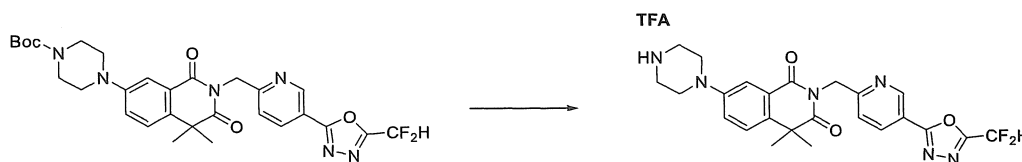
6'-brom-2'-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1'H-spiro[xyclobutan-1,4'-isoquinolin]-1',3'(2'H)-dion (0,138 g, 0,282 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 106, 1-ethylpiperazin (0,064 g, 0,564 mmol), paladi axetat (II, 0,006 g, 0,028 mmol), ruphos (0,013 g, 0,028 mmol) và kali cacbonat (0,230 g, 0,705 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 100°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 13,6%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,95 (dd, $J = 9,7, 3,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,51 ~

3,48 (m, 4H), 3,03 ~ 2,96 (m, 2H), 2,68 ~ 2,63 (m, 4H), 2,55 ~ 2,21 (m, 6H), 1,17 ~ 1,13 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 523,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 118: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(4-metylpiperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)piperazin-1-carboxylat (0,400 g, 0,687 mmol) và axit trifloaxetic (0,526 ml, 6,866 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,400 g, 97,7%, dầu màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 118



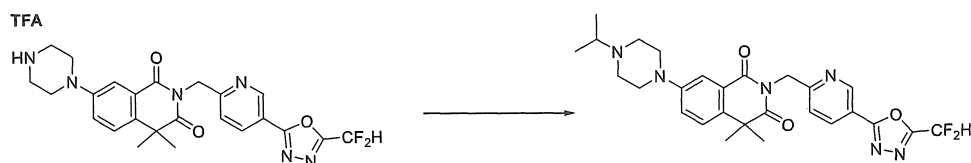
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,335 mmol) được tạo ra ở bước 1, formaldehit (0,020 g, 0,671 mmol), natri triaxetoxibohydrat (0,142 g, 0,671 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,335 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan

= 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 66,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,30 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,64 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 497,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 119: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 119

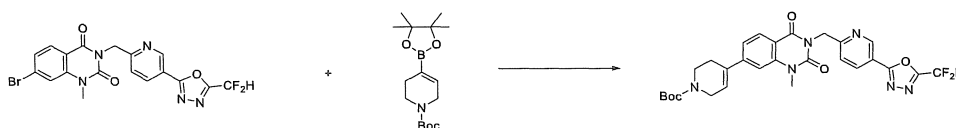


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,335 mmol), axeton (0,039 g, 0,671 mmol), natri triaxetoxibohydrat (0,142 g, 0,671 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,058 ml, 0,335 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 73,9%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 ~ 9,19 (m, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,44 ~ 7,38 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,81 ~ 2,78 (m, 1H), 2,75 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 525,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 120: Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 120

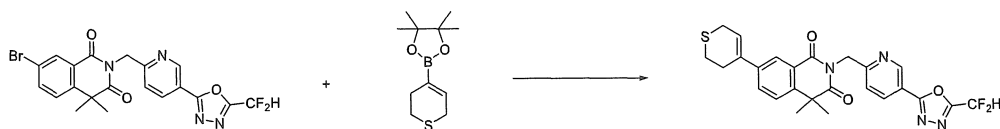


7-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion (0,729 g, 1,570 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,728 g, 2,356 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,102 g, 0,157 mmol) và xesi cacbonat (0,767 g, 2,356 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 78,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,24 ~ 9,20 (m, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,35 ~ 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,25 ~ 6,20 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,16 ~ 4,11 (m, 2H), 3,70 ~ 3,65 (m, 2H), 2,62 ~ 2,58 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất 121: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 121



7-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (1,000 g, 2,095 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (0,711 g, 3,143 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,137 g, 0,210 mmol) và xesi cacbonat (1,024 g, 3,143 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,840 g, 80,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,34 ~ 8,33 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 ~ 7,63 (m, 1H), 7,50 ~ 7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,40 ~ 6,35 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,38 ~ 3,37 (m, 2H), 2,92 ~ 2,90 (m, 2H), 2,80 ~ 2,75 (m, 2H), 1,70 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 497,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 122: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 122



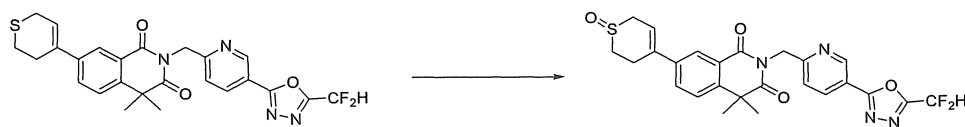
Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,720 g, 1,271 mmol) và axit trifloaxetic (0,973 ml, 12,708 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng,

và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,700 g, 94,9%, chất rắn màu trắng).

LRMS (ES) m/z 467,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 123: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-oxydo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

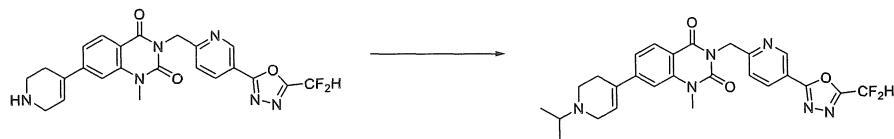
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 123



2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,730 g, 1,470 mmol) và axit 3-cloperbenzoic (77,00%, 0,329 g, 1,470 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở 0°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 39,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,07 ~ 6,05 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 ~ 3,54 (m, 2H), 3,30 ~ 3,20 (m, 2H), 3,00 ~ 2,97 (m, 1H), 2,85 ~ 2,80 (m, 1H), 1,71 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 513,3 ($M^+ + 1$).

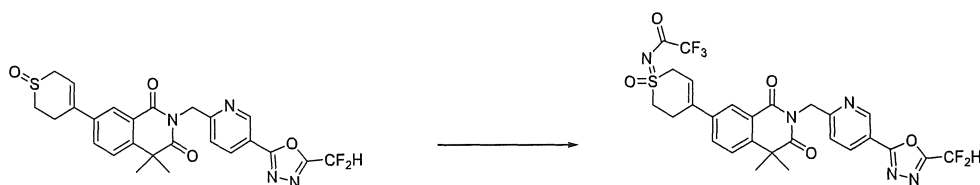
Tổng hợp hợp chất 124: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1-metylquinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 124

3-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-methyl-7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione 2,2,2-trifluoroacetate (0,450 g, 0,775 mmol), acetone (0,090 g, 1,550 mmol), sodium triacetoxymethane (0,329 g, 1,550 mmol) và N,N-diisopropylethylamine (0,135 ml, 0,775 mmol) được hòa tan trong dichloromethane (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng dichloromethane. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri chloride bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfate khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; methanol/dichloromethane = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 50,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 38,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,28 ~ 6,27 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,48 ~ 3,46 (m, 2H), 3,12 ~ 3,09 (m, 1H), 2,98 ~ 2,95 (m, 2H), 2,74 ~ 2,72 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 509,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 125: N-(4-(2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-oxido-3,6-dihydro-2H-1 λ^6 -thiopyran-1-ylidene)-2,2,2-trifluoroacetamide

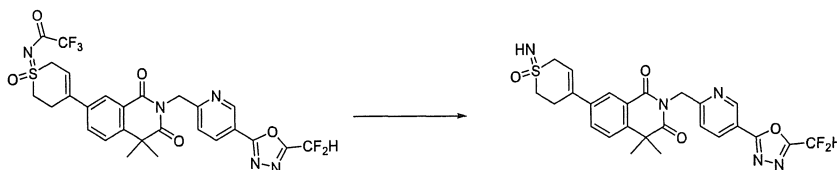
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 125

2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-oxydo-3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,157 g, 0,306 mmol), 2,2,2-trifloaxetamit (0,069 g, 0,613 mmol), iotbenzen diaxetat (0,148 g, 0,459 mmol), magie oxit (0,049 g, 1,225 mmol) và dime rhodi (II) axetat (0,014 g, 0,031 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 52,4%) dưới dạng chất rắn màu tím.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,05 ~ 6,03 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,58 ~ 4,56 (m, 1H), 4,22 ~ 4,19 (m, 1H), 3,84 ~ 3,82 (m, 1H), 3,68 ~ 3,64 (m, 1H), 3,28 ~ 3,26 (m, 2H), 1,76 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 624,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 126: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-imino-1-oxydo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 126



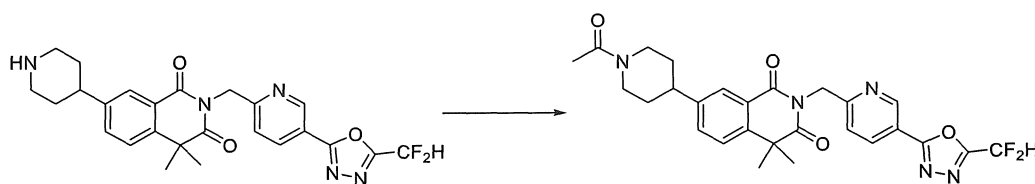
N-(4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-oxydo-3,6-dihydro-2H-1 λ^6 -thiopyran-1-yliden)-2,2,2-trifloaxetamit (0,100 g, 0,160 mmol) và kali cacbonat (0,066 g, 0,481 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện

bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 11,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,33 ~ 9,31 (m, 1H), 8,49 ~ 8,45 (m, 1H), 8,31 ~ 8,22 (m, 1H), 7,74 ~ 7,69 (m, 1H), 7,56 ~ 7,42 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,08 ~ 6,07 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,30 ~ 4,25 (m, 1H), 4,05 ~ 4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,71 ~ 3,67 (m, 1H), 3,50 ~ 3,47 (m, 1H), 3,26 ~ 3,22 (m, 2H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 528,22 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 127: 7-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 127



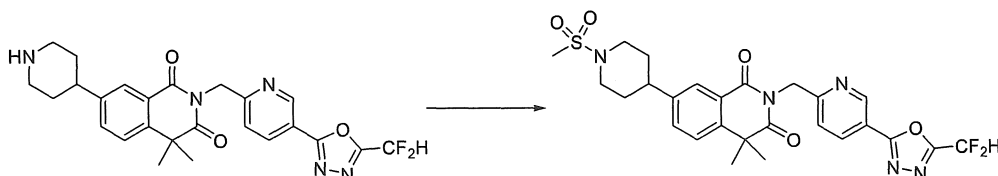
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol) và trietylamin (0,058 ml, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở 0°C , sau đó anhydrit axetic (0,029 ml, 0,312 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 40 đến 90%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 38,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 ~ 7,45 (m, 3H), 7,06 ~ 6,81 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,83 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,21 (td, $J = 13,0, 2,2$ Hz, 1H), 2,90 ~ 2,84

(m, 1H), 2,70 ~ 2,63 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (t, $J = 14,7$ Hz, 2H), 1,73 ~ 1,66 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 524,4 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 128: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 128



2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol) và trietylamin (0,058 ml, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở 0°C, sau đó metansulfonyl clorua (0,024 ml, 0,312 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 31,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 ~ 7,46 (m, 3H), 7,06 ~ 6,81 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,85 ~ 2,72 (m, 6H), 2,03 ~ 2,00 (m, 2H), 1,95 ~ 1,88 (m, 2H), 1,70 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 560,4 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 129: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(4-etylpipezazin-1-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 129

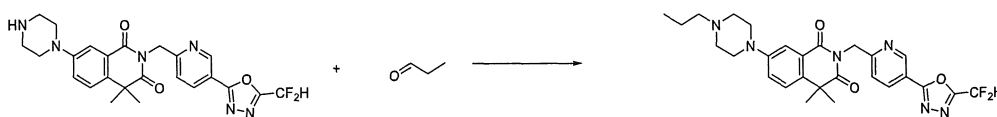


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,116 g, 0,240 mmol), axetaldehyt (0,021 g, 0,481 mmol) và natri triaxetoxxybohydra (0,102 g, 0,481 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 48,9%) dưới dạng chất rắn xộp màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,43 ~ 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,33 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,56 ~ 2,54 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).; LRMS (ES) *m/z* 511,3 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 130: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(4-propylpiperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 130



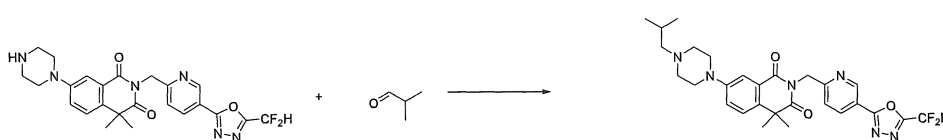
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), propionaldehyt (0,024 g, 0,415 mmol) và natri triaxetoxxybohydra (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan

= 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 46,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,44 ~ 7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 3,32 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,68 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,40 ~ 2,40 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,65 ~ 1,57 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 525,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 131: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 131

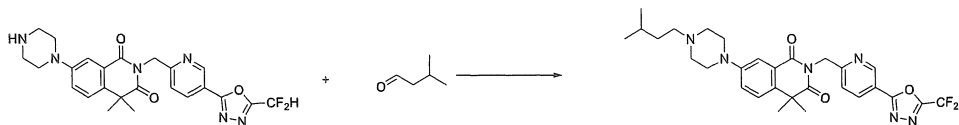


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), isobutyraldehyt (0,030 g, 0,415 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 53,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,28 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,17 ~ 2,15 (m, 2H), 1,90 ~ 1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 0,94 ~ 0,91 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 539,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 132: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(4-isopentylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 132

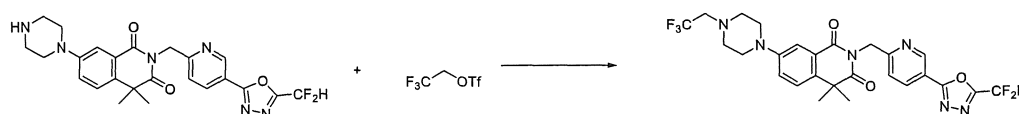


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 3-metylbutanal (0,036 g, 0,415 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 52,4%) dưới dạng chất rắn xộp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,43 ~ 7,37 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,33 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,73 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,51 ~ 2,47 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,48 ~ 1,46 (m, 2H), 0,94 ~ 0,91 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 553,4($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 133: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 133



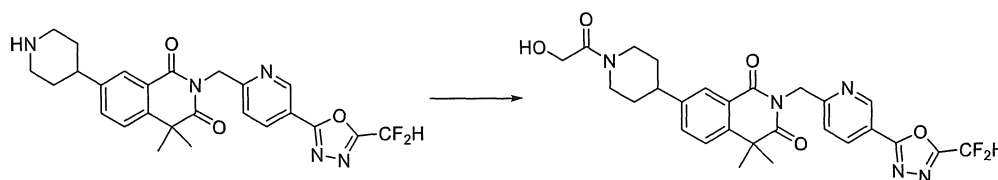
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,130 g, 0,269 mmol), 2,2,2-trifloetyl

triflometansulfonat (0,081 g, 0,350 mmol) và kali cacbonat (0,074 g, 0,539 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 65,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,45 ~ 7,40 (m, 2H), 7,27 ~ 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,07 (dd, $J = 19,1, 9,5$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 565,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 134: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 134

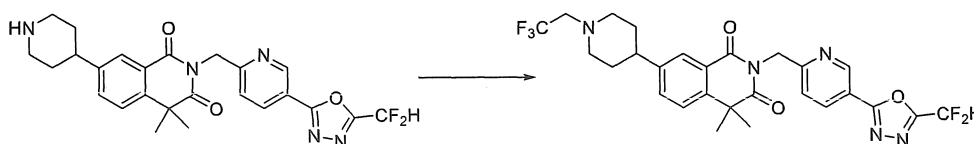


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol), axit 2-hydroxyaxetic (0,032 g, 0,415 mmol), 1-[bis(dimetylamín)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,158 g, 0,415 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,181 ml, 1,038 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 80%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (tấm SiO_2 , 20x20x1 mm; etyl axetat = 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 32,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 ~ 7,46 (m, 3H), 7,06 ~ 6,81 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,24 ~ 4,15 (m, 2H), 3,76 ~ 3,64 (m, 2H), 3,16 (td, $J = 13,1, 2,3$ Hz, 1H), 2,94 ~ 2,80 (m, 2H), 1,99 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,77 ~ 1,66 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 540,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 135: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 135

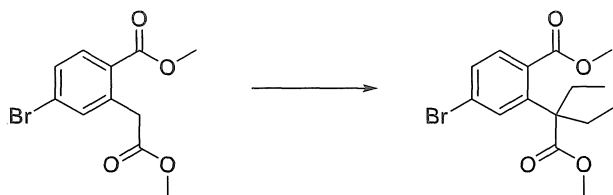


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,072 g, 0,312 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,109 ml, 0,623 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 27,3%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 ~ 7,44 (m, 2H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,05 (q, $J = 9,7$ Hz, 2H), 2,62 ~ 2,61 (m, 1H), 2,56 ~ 2,49 (m, 2H), 1,90 ~ 1,85 (m, 4H), 1,69 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 564,5 ($\text{M}^+ + 1$).

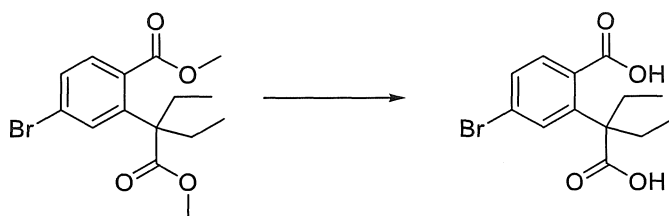
Tổng hợp hợp chất 136: 6-(4-axetyl piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dietylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp metyl 4-brom-2-(3-(metoxycarbonyl)pentan-3-yl)benzoat



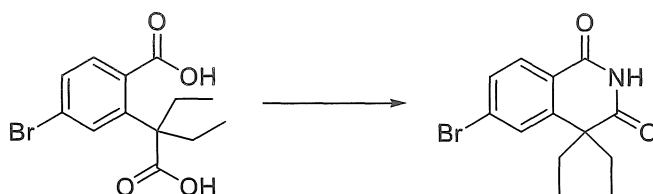
Metyl 4-brom-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)benzoat (3,000 g, 10,449 mmol) và natri hydrua (60,00%, 1,672 g, 41,796 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở 0°C, sau đó iotetan (3,360 ml, 41,796 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,800 g, 78,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp axit 4-brom-2-(3-carboxypentan-3-yl)benzoic



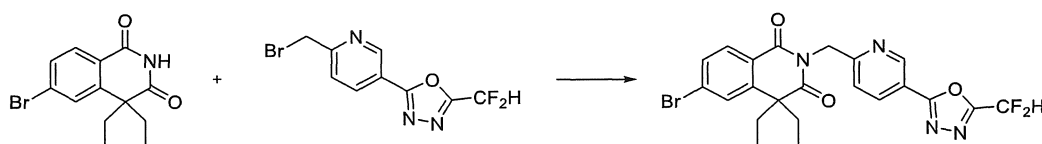
Metyl 4-brom-2-(3-(methoxycarbonyl)pentan-3-yl)benzoat (2,800 g, 8,158 mmol) được tạo ra ở bước 1 và kali hydroxit (4,577 g, 81,580 mmol) được hòa tan trong metanol (25 ml)/nước (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch axit clohydric 1 N được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,550 g, 99,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-4,4-dietylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

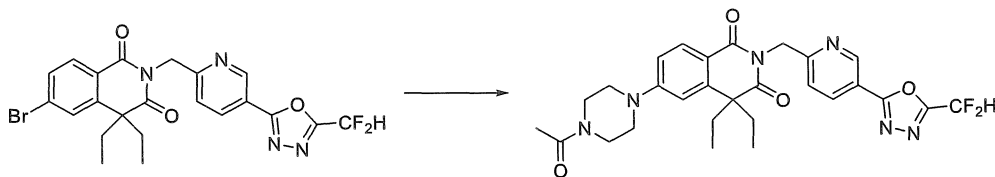


Axit 4-brom-2-(3-carboxypentan-3-yl)benzoic (2,550 g, 8,091 mmol) được tạo ra ở bước 2 và ure (0,486 g, 8,091 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 150°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,301 g, 12,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metylpipezazin-1-carboxamit



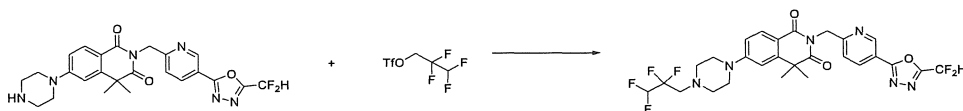
6-brom-4,4-dietyliisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,300 g, 1,013 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,353 g, 1,216 mmol), kali cacbonat (0,420 g, 3,039 mmol) và kali iotua (0,017 g, 0,101 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,419 g, 81,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 136

N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)-4-metyl piperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,198 mmol) được tạo ra ở bước 4, 1-axetyl piperazin (0,028 ml, 0,237 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,018 g, 0,020 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl xanthen (Xantphos, 0,011 g, 0,020 mmol) và xesi cacbonat (0,129 g, 0,396 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60 đến 100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 31,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 ~ 6,80 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,38 ~ 2,32 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92 ~ 1,87 (m, 2H), 0,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 553,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 137: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-(2,2,3,3-tetraflopropyl)piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

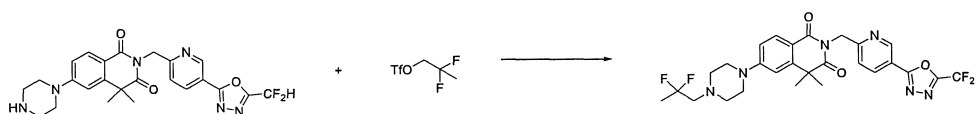
Bước 1. Tổng hợp hợp chất 137

2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulfonat (0,071 g, 0,269 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 48,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,44 ~ 7,41 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,95 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 6,18 (t, $J = 4,7$ Hz, 0,25H), 6,04 (t, $J = 4,9$ Hz, 0,5H), 5,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,03 (t, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,69 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 597,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 138: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-(2,2-diflopropyl)piperazin-1-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 138



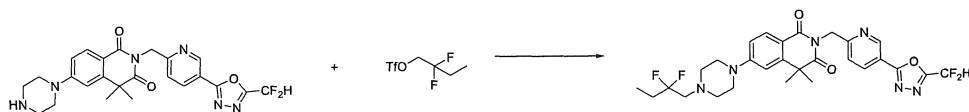
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 2,2-diflopropyl triflometansulfonat (0,057 g, 0,249 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được

khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 43,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,81 ~ 2,74 (m, 6H), 1,75 ~ 1,65 (m, 9H).

Tổng hợp hợp chất 139: 6-(4-(2,2-diflobutyl)piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 139



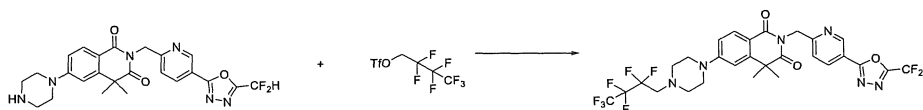
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 2,2-diflobutyl triflometansulfonat (0,065 g, 0,269 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 42,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H),

3,42 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,81 ~ 2,74 (m, 6H), 2,05 ~ 1,99 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 140: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafllobutyl)piperazin-1-yl)-4,4-dimetylisoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 140

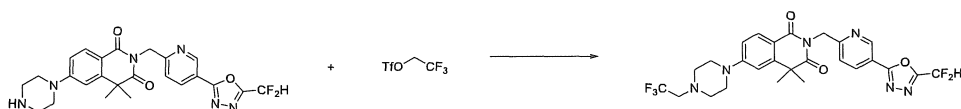


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 2,2,3,3,4,4,4-heptafllobutyl triflometansulfonat (0,089 g, 0,269 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 29,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 (dd, $J = 8,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,14 (t, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,68 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 665,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 141: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)isoinquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 141

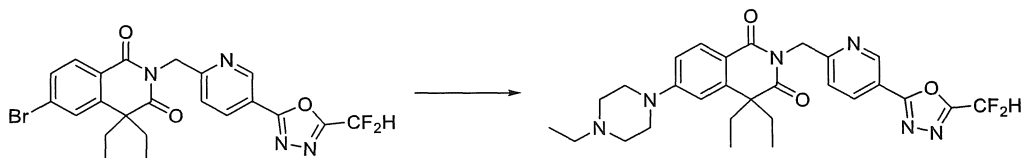


2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 2,2,2-trifluoethyl triflometansulfonat (0,063 g, 0,269 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 59,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,91 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,11 ~ 3,03 (m, 1H), 2,87 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 564,52 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 142: 2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-diethyl-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 142



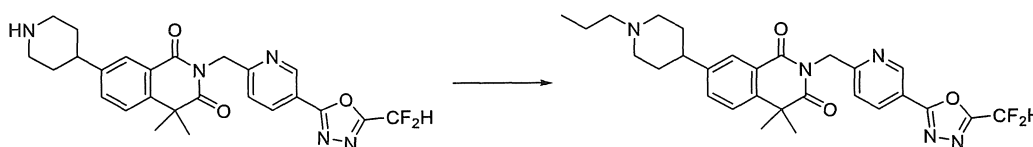
6-brom-2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-diethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,198 mmol), 1-ethylpiperazin (0,027 g, 0,237 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,018 g, 0,020 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,011 g, 0,020 mmol) và xesi cacbonat (0,129 g, 0,396 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3 ml) ở nhiệt độ phòng,

sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (tấm SiO₂, 20x20x1 mm; metanol/diclometan = 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 17,8%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 ~ 7,07 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,48 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,66 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,53 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 ~ 2,22 (m, 2H), 2,06 ~ 2,01 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 539,5 (M⁺ + 1).

Tổng hợp hợp chất 143: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(1-propylpiperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 143

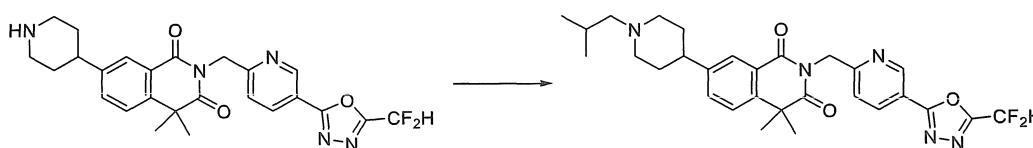


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol) và propionaldehyt (0,018 g, 0,312 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxibohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 38,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,65 ~ 2,61 (m, 1H), 2,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,14 ~ 2,05 (m, 2H), 1,88 ~ 1,87 (m, 4H), 1,68 (s, 6H), 1,63 ~ 1,55 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 524,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 144: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 144

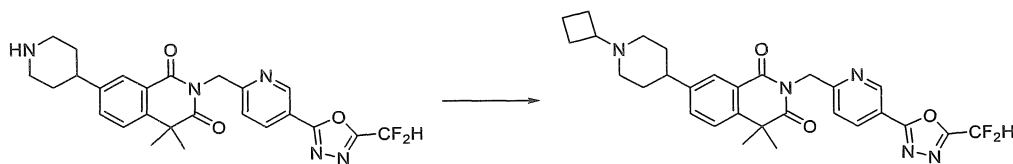


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol) và isobutyraldehyt (0,022 g, 0,312 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxibohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,055 g, 49,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 ~ 7,44 (m, 2H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,61 ~ 2,57 (m, 1H), 2,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,05 ~ 1,99 (m, 2H), 1,83 ~ 1,79 (m, 5H), 1,69 (s, 6H), 0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 538,3 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 145: 7-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 145

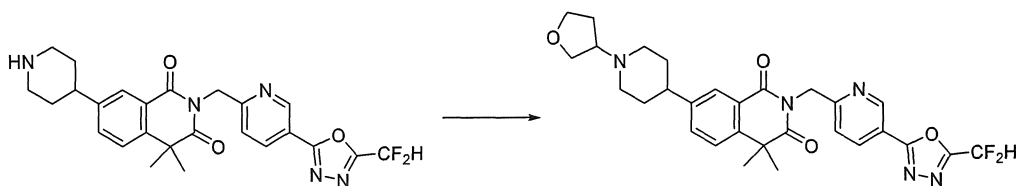


2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dione (0,100 g, 0,208 mmol) và cyclobutanone (0,016 g, 0,228 mmol) được hòa tan trong dichlorometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxymethane (0,066 g, 0,312 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng dichlorometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/dichlorometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 47,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,05 ~ 6,79 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,04 ~ 3,03 (m, 2H), 2,77 ~ 2,73 (m, 1H), 2,60 ~ 2,59 (m, 1H), 2,07 ~ 2,05 (m, 2H), 1,95 ~ 1,69 (m, 10H), 1,67 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 536,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 146: 2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-7-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dione

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 146



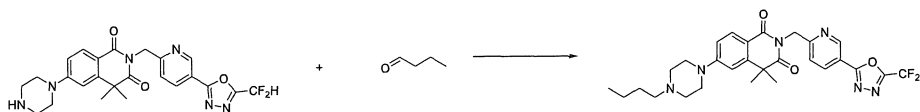
N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-floanilin (0,500 g, 1,482 mmol) và dihydrofuran-3(2H)-on (0,191 g, 2,224 mmol) được hòa tan trong dichlorometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxymethane (0,628 g, 2,965 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro

cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,062 g, 7,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,05 ~ 6,79 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,96 ~ 3,88 (m, 2H), 3,82 ~ 3,71 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,11 ~ 3,08 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,65 ~ 2,64 (m, 1H), 2,26 ~ 2,22 (m, 2H), 2,10 ~ 2,07 (m, 1H), 1,97 ~ 1,86 (m, 5H), 1,66 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 552,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 147: 6-(4-butylpiperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 147



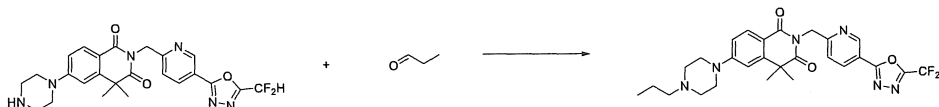
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), butyraldehyt (0,030 g, 0,415 mmol) và natri triaxetoxxybohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 53,7%) dưới dạng chất rắn xộp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,95 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,45 ~

3,43 (m, 4H), 2,65 ~ 2,63 (m, 4H), 2,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,57 ~ 1,54 (m, 2H), 1,41 ~ 1,36 (m, 2H), 0,98 ~ 0,95 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 539,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 148: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-propylpiperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 148

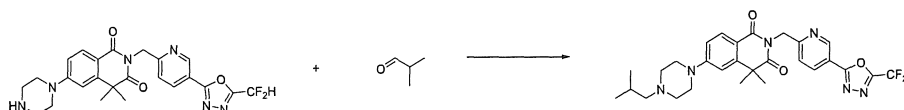


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), propionaldehyt (0,016 g, 0,269 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lọc hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 46,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,41 (s, 2H), 3,44 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,42 ~ 2,38 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,61 ~ 1,55 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 525,5 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 149: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 149

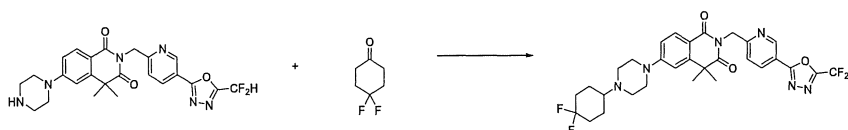


2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), isobutyraldehyt (0,019 g, 0,269 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 44,8%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 ~ 9,20 (m, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 ~ 8,09 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 ~ 6,92 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 3,43 ~ 3,40 (m, 4H), 2,60 ~ 2,55 (m, 4H), 2,18 ~ 2,16 (m, 2H), 1,86 ~ 1,81 (m, 1H), 1,68 (s, 6H), 0,98 ~ 0,96 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 539,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 150: 6-(4-(4,4-difloxyclohexyl)piperazin-1-yl)-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 150



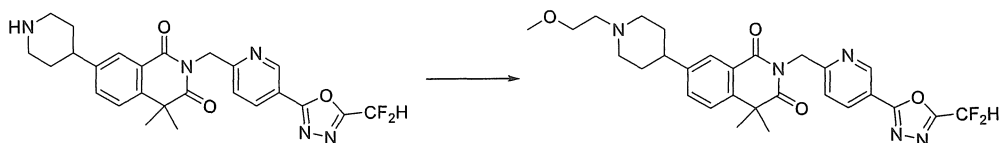
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,207 mmol), 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,036 g, 0,269 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,088 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan

= 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 72,3%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H), 3,44 ~ 3,40 (m, 4H), 2,77 ~ 2,73 (m, 4H), 2,55 ~ 2,45 (m, 1H), 2,00 ~ 1,40 (m, 8H), 1,69 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 601,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 151: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-(1-(2-metoxetyl)piperidin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 151



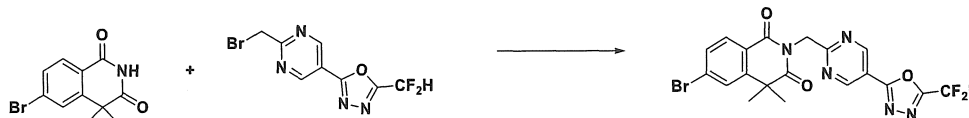
2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-7-(piperidin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,208 mmol), 1-clo-2-metoxetytan (0,028 ml, 0,312 mmol) và kali cacbonat (0,057 g, 0,415 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dèo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (tấm SiO_2 , 20x20x1 mm; metanol/dung dịch diclometan = 3%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 8,9%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,06 ~ 6,80 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 11,4$ Hz,

2H), 3,20 ~ 2,64 (m, 3H), 2,21 (t, $J = 10,6$ Hz, 2H), 1,96 ~ 1,87 (m, 4H), 1,69 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 506,2 ($M^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 152: 6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisoinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 152

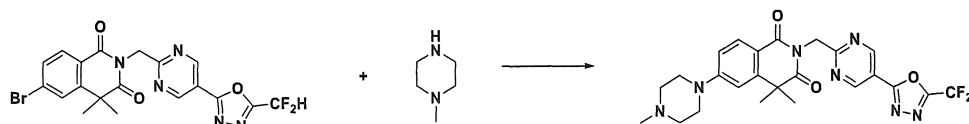


6-brom-4,4-dimetylisoinolin-1,3(2H,4H)-dion (1,700 g, 6,341 mmol), 2-(2-(brommetyl)pyrimidin-5-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,399 g, 8,243 mmol) và kali cacbonat (1,753 g, 12,681 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,900 g, 62,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,55 (s, 2H), 1,73 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất 153: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)isoinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 153

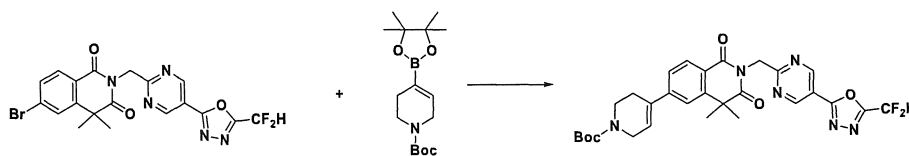


6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,100 g, 0,209 mmol), 1-metylpiperazin (0,047 ml, 0,418 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,019 g, 0,021 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos, 0,012 g, 0,021 mmol) và xesi cacbonat (0,204 g, 0,627 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 80°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 9,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 8,13 ~ 8,10 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,96 ~ 6,93 (m, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,55 (s, 2H), 3,48 ~ 3,45 (m, 4H), 2,68 ~ 2,64 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,71 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 498,5 ($\text{M}^+ + 1$).

Tổng hợp hợp chất 154: tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 154



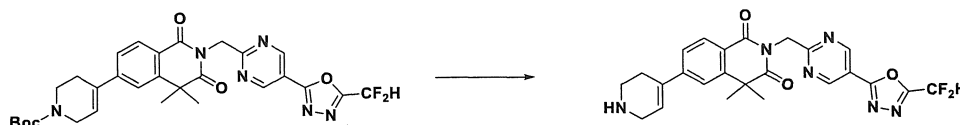
6-brom-2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,800 g, 1,673 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,672 g, 2,175 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,109 g, 0,167 mmol) và xesi cacbonat (0,818 g, 2,509 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 25 phút, và tiếp đó phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ

xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,381 g, 39,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 8,22 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,49 ~ 7,43 (m, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,22 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,15 ~ 4,09 (m, 2H), 3,70 ~ 3,66 (m, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

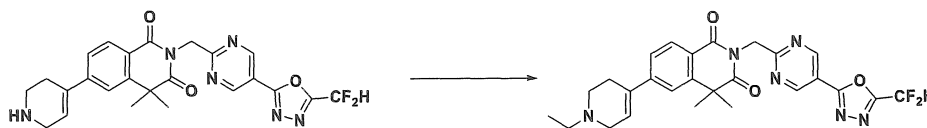
Tổng hợp hợp chất 155: 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-6-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,4-dimetylisquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp 2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion



Tert-butyl 4-(2-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-4,4-dimetyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,381 g, 0,656 mmol) và axit trifloaxetic (0,503 ml, 6,562 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, và tiếp đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,241 g, 76,4%, dầu màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 155



2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)methyl)-4,4-dimethyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)isoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,241 g, 0,502 mmol) được tạo ra ở bước 1, axetaldehyt (0,056 ml, 1,003 mmol) và natri triaxetoxybohuydra (0,213 g, 1,003 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, và tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 58,8%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50 ~ 7,47 (m, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,25 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,40 ~ 3,39 (m, 2H), 2,95 ~ 2,92 (m, 2H), 2,77 ~ 2,72 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Tổng hợp hợp chất 156: 2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)methyl)-6-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 156



2-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)methyl)-6-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,4-dimethylisoquinolin-1,3(2H,4H)-dion (0,125 g, 0,246 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (10 mg) được bổ sung từ từ, và được khuấy trong 18 giờ với sự hiện diện của bóng hydro được gắn vào đó ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g;

metanol/diclometan = 0 đến 10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 79,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 2H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,55 (s, 2H), 3,40 ~ 3,37 (m, 2H), 2,78 ~ 2,72 (m, 3H), 2,39 ~ 2,33 (m, 2H), 2,18 ~ 2,15 (m, 2H), 1,99 ~ 1,95 (m, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,30 ~ 1,26 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 511,4 ($M^+ + 1$).

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

Ví dụ 1. Xác định sự ức chế hoạt tính enzym HDAC (trong ống nghiệm - *in vitro*)

Chất ức chế chọn lọc HDAC6 có vai trò quan trọng trong ức chế chọn lọc HDAC1, vốn là nguyên nhân gây ra các tác dụng phụ, và do đó tính chọn lọc enzym HDAC1/6 và tính chọn lọc tế bào (HDAC1: axetyl hóa histon/HDAC6: axetyl hóa tubulin) đã được xác định.

1. Phương pháp thí nghiệm

Khả năng ức chế enzym HDAC của vật liệu kiểm tra được đo bằng cách sử dụng bộ xét nghiệm phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC1 (Enzolifesciences: BML-AK511) và tái tổ hợp HDAC6 ở người (Calbiochem: 382180). Đối với xét nghiệm HDAC1, các mẫu được xử lý ở nồng độ 100, 1000 và 10000 nM. Đối với xét nghiệm HDAC6, các mẫu được xử lý ở nồng độ 0,1, 1, 10, 100 và 1000 nM. Sau khi xử lý mẫu trên, phản ứng được tiếp tục ở 37°C trong 60 phút, sau đó được xử lý với bộ phát triển, và sau đó được cho phản ứng ở 37°C trong 30 phút, sau đó cường độ huỳnh quang (Ví dụ 390, Em 460) được đo bằng cách sử dụng FlexStatin3 (Molecular device).

2. Kết quả thí nghiệm

Kết quả thí nghiệm được trình bày trên bảng 2 sau đây.

Bảng 2. Kết quả kiểm tra sự ức chế hoạt tính enzym HDAC

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
1	0,057	>10
2	0,561	>10
3	0,318	>10
4	0,032	>10
5	0,513	>10
6	0,647	>10
7	0,145	>10
8	0,030	>10
9	0,126	>10
10	0,455	>10
11	1,021	>10
12	0,083	>10
13	0,225	>10
14	0,053	>10
15	0,196	>10
16	0,257	>10
17	0,165	>10
18	0,132	>10
19	0,249	>10
20	0,159	>10
21	0,273	>10
22	0,210	>10
23	0,065	>10

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
24	0,021	>10
25	0,158	>10
26	0,022	>10
27	0,043	>10
28	0,024	>10
29	0,018	>10
30	0,046	>10
31	0,029	>10
32	0,025	>10
33	0,034	>10
34	0,027	>10
35	0,026	>10
36	0,024	>10
37	0,015	>10
38	0,024	>10
39	0,018	>10
40	0,022	>10
41	0,134	>10
42	0,035	>10
43	0,038	>10
44	0,019	>10
45	0,156	>10
46	0,121	>10

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
47	0,049	>10
48	0,342	>10
49	0,041	>10
50	0,052	>10
51	0,038	>10
52	0,040	>10
53	0,427	>10
54	0,042	>10
55	0,020	>10
56	0,046	>10
57	0,032	>10
58	0,014	>10
59	0,056	>10
60	0,022	>10
61	0,035	>10
62	0,061	>10
63	0,033	>10
64	0,025	>10
65	0,133	>10
66	0,216	>10
67	0,062	>10
68	0,020	>10
69	0,019	>10

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
70	0,059	>10
71	0,150	>10
72	0,310	>10
73	0,098	>10
74	0,049	>10
75	0,368	>10
76	0,079	>10
77	0,141	>10
78	0,040	>10
79	0,113	>10
80	0,017	>10
81	0,011	>10
82	0,092	>10
83	0,098	>10
84	0,079	>10
85	0,050	>10
86	0,040	>10
87	0,023	>10
88	0,021	>10
89	0,054	>10
90	0,041	>10
91	0,033	>10
92	0,035	>10

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
93	0,143	>10
94	0,116	>10
95	0,059	>10
96	0,088	>10
97	0,061	>10
98	0,047	>10
99	0,149	>10
100	0,037	>10
101	0,033	>10
102	0,030	>10
103	0,059	>10
104	0,020	>10
105	0,010	>10
106	0,048	>10
107	0,148	>10
108	0,211	>10
109	0,107	>10
110	0,015	>10
111	0,017	>10
112	0,050	>10
113	0,043	>10
114	0,077	>10
115	0,059	>10

Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
116	0,200	>10
117	0,022	>10
118	0,022	>10
119	0,021	>10
120	0,081	>10
121	0,036	>10
122	0,023	>10
123	0,017	>10
124	0,038	>10
125	0,043	>10
126	0,032	>10
127	0,017	>10
128	0,070	>10
129	0,026	>10
130	0,030	>10
131	0,062	>10
132	0,069	>10
133	0,076	>10
134	0,012	>10
135	0,100	>10
136	0,055	>10
137	0,089	>10
138	0,096	>10

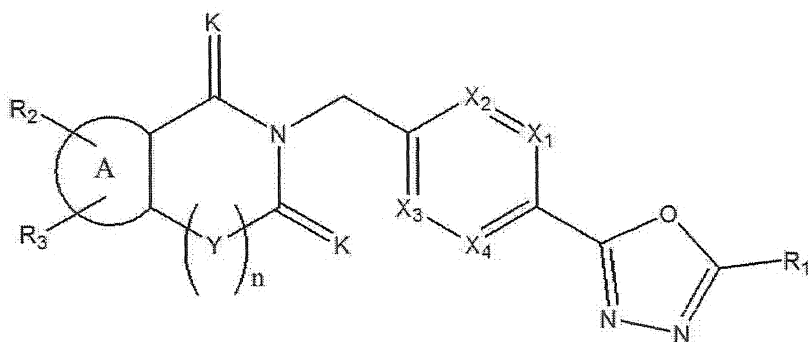
Hợp chất	HDAC6 IC ₅₀ (μM)	HDAC1 IC ₅₀ (μM)
139	0,683	>10
140	0,535	>10
141	0,052	>10
142	0,081	>10
143	0,021	>10
144	0,034	>10
145	0,037	>10
146	0,058	>10
147	0,069	>10
148	0,032	>10
149	0,095	>10
150	0,051	>10
151	0,033	>10
152	0,125	>10
153	0,118	>10
154	0,414	>10
155	0,185	>10
156	0,056	>10

Như được mô tả ở bảng 2 trên đây, kết quả kiểm tra sự ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6 cho thấy rằng, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol homophtalimit của sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng không chỉ thể hiện hoạt tính ức chế HDAC6 tốt, mà còn thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc tốt đối với HDAC6 so với HDAC1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức hóa học I]



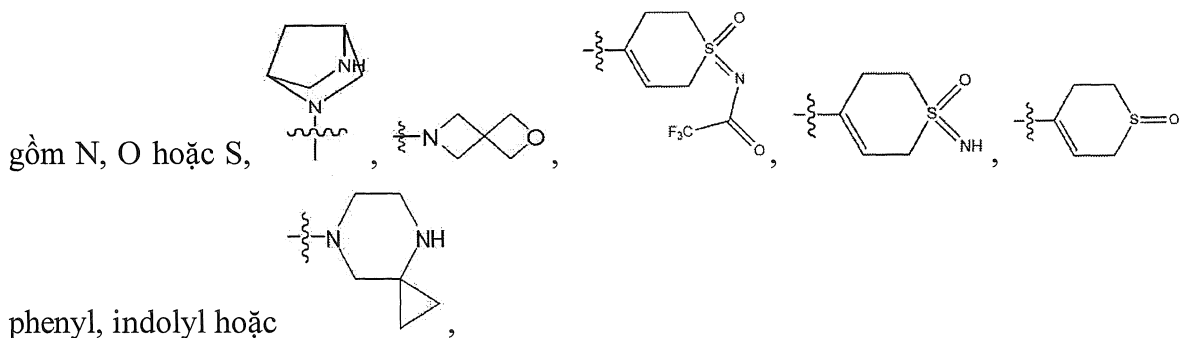
trong đó,

X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

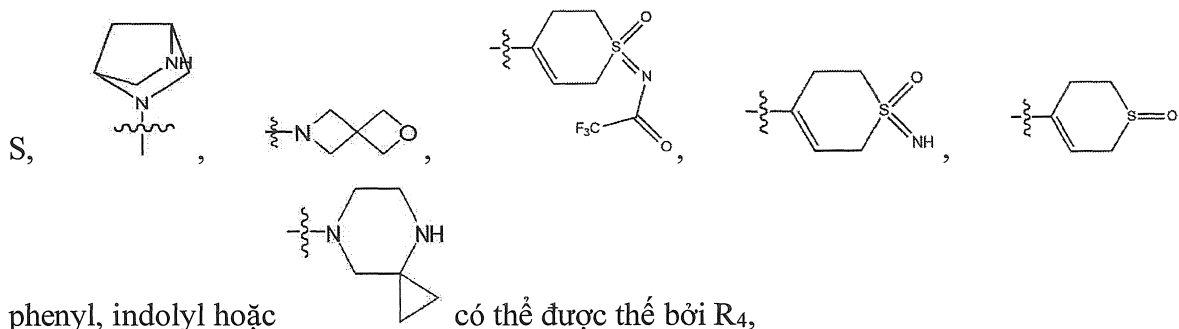
trong đó mỗi R_0 độc lập với nhau là hydro hoặc halogen khi ít nhất hai trong số X_1 đến X_4 là CR_0 ,

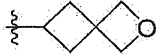
R_1 là $-C_{1-5}$ haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, halogen, , heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao



trong đó ít nhất một hydro của heteroxycycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc



R₄ là halogen, -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ haloalkyl, -O-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl, -C(=O)-C₁₋₇ alkyl-OH, -C(=O)-O-C₁₋₇ alkyl, -S(=O)₂-C₁₋₇ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, haloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroxycycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, , -C₁₋₇ alkyl-C(=O)-R₅, -C₁₋₇ alkyl-R₇, -C₁₋₇ alkyl-O-R₈, -NR₉R₁₀ hoặc -C(=O)-NR₁₁R₁₂,

trong đó R₅ là heteroxycycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S,

R₇ là heteroxycycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R₈ là -C₁₋₇ alkyl,

R₉ và R₁₀ độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl, và

R₁₁ và R₁₂ độc lập với nhau là H hoặc -C₁₋₇ alkyl,

R_x và R_y độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-NR₁₅R₁₆,

trong đó R₁₅ và R₁₆ độc lập với nhau là -C₁₋₇ alkyl,

K là O,

Y là CR_aR_b hoặc NR_c ,

R_a và R_b độc lập với nhau là hydro hoặc $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, hoặc R_a và R_b được liên kết với nhau để tạo thành xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử,

R_c là hydro, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-heteroaryl có 5 hoặc 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-O- $-\text{C}_{1-7}$ alkyl hoặc $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$,

trong đó ít nhất một hydro của $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-heteroaryl có 5 hoặc 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl-O- $-\text{C}_{1-7}$ alkyl hoặc $-\text{C}_{1-7}$ alkyl- $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ có thể được thế bởi $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-7}$ alkyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S- C_{1-5} haloalkyl, và

R_{19} và R_{20} độc lập với nhau là $-\text{C}_{1-7}$ alkyl,



là phenylen,

halogen là F hoặc Br, và

n là 0 hoặc 1,

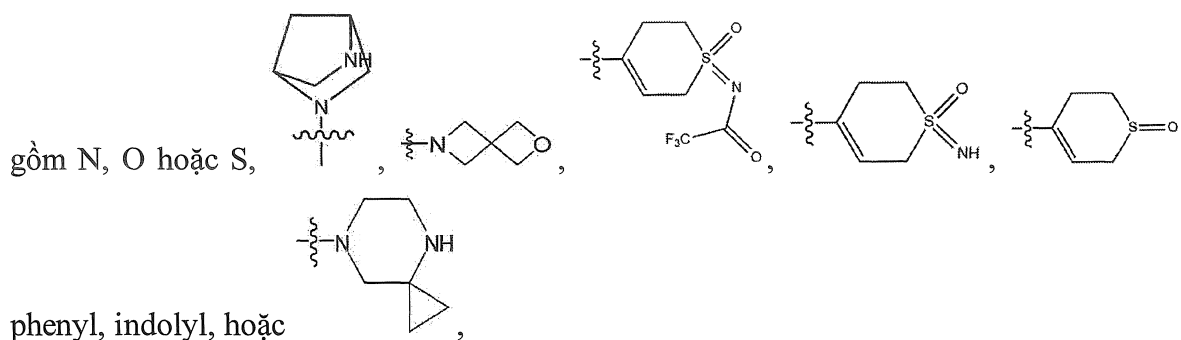
không bao gồm 2-(4-(5-(diflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)isoindolin-1,3-dion.

2. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó

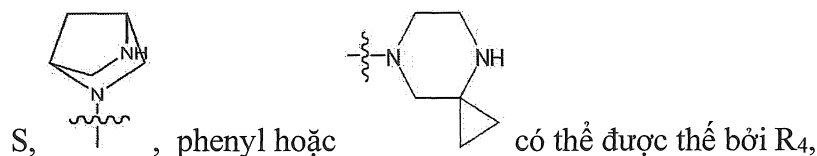


R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, halogen, $-\text{C}_{1-7}$ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl

có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao



trong đó ít nhất một hydro của heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroxycloalkenyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc



R_c là hydro, -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C₁₋₇ alkyl-phenyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-NR₁₉R₂₀,

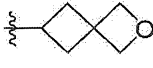
trong đó ít nhất một hydro của -C₁₋₇ alkyl, -C₁₋₇ alkyl-heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C₁₋₇ alkyl-phenyl hoặc -C₁₋₇ alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S có thể được thế bởi -C₁₋₇ alkyl, -O-C₁₋₇ alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, -C(=O)-O-C₁₋₇ alkyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S-C₁₋₅ haloalkyl.

3. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó

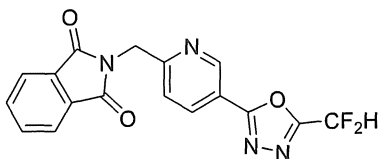
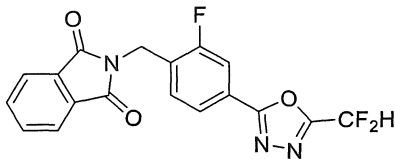
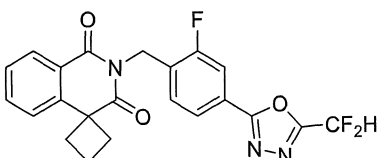
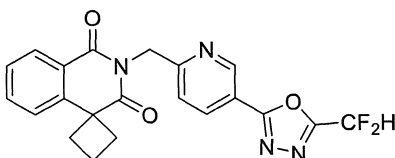
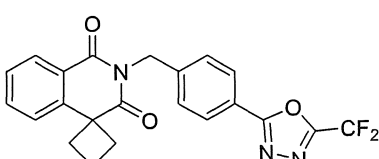
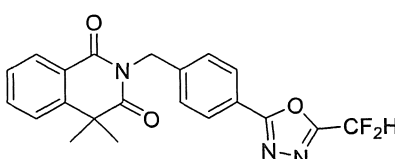
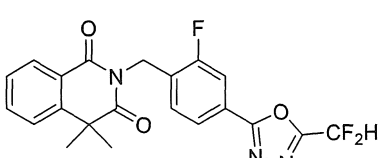
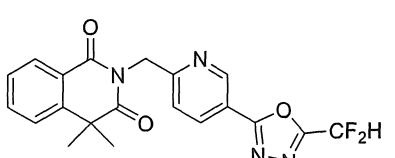
X₁ đến X₄ độc lập với nhau là CR₀ hoặc N,

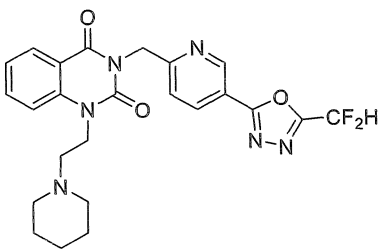
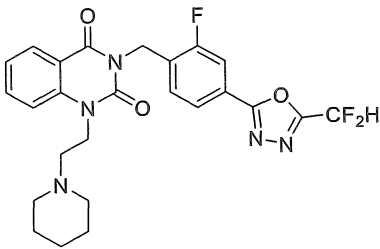
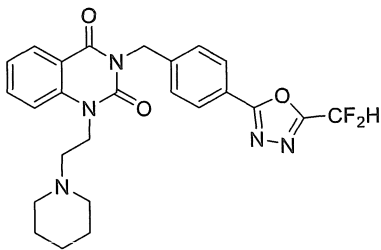
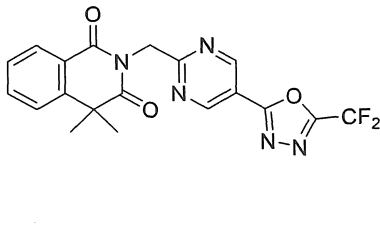
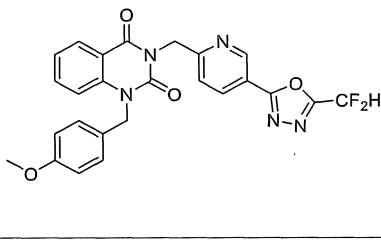
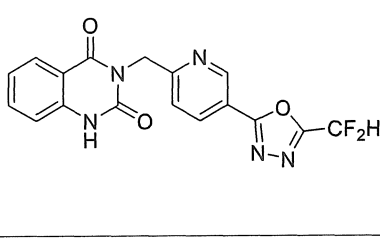
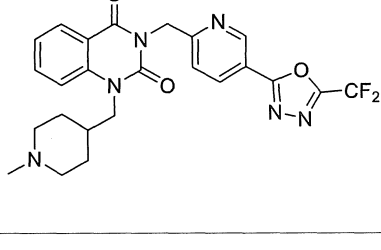
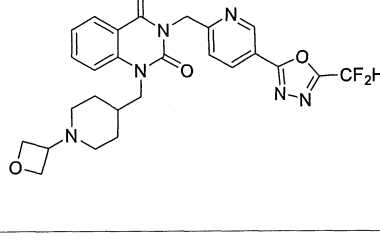
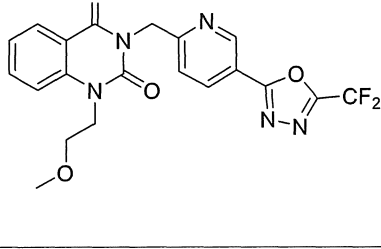
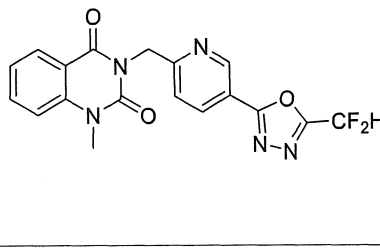
trong đó mỗi R₀ độc lập là hydro hoặc F khi ít nhất hai trong số X₁ đến X₄ là CR₀,

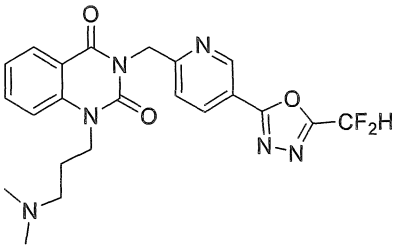
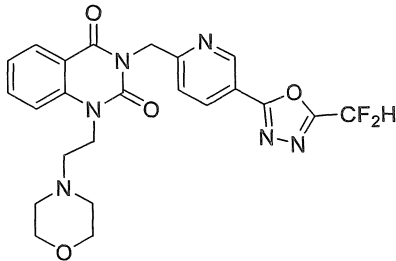
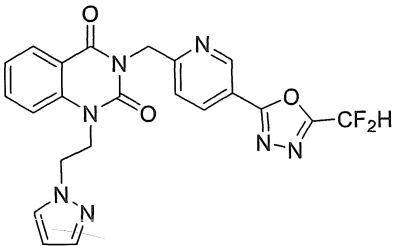
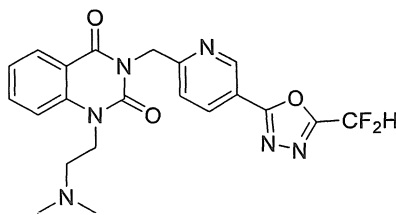
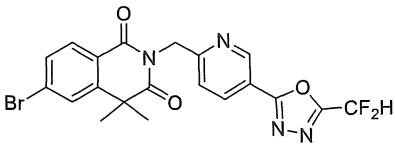
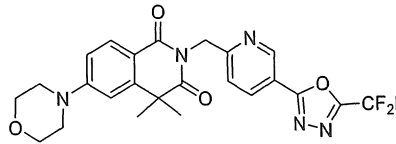
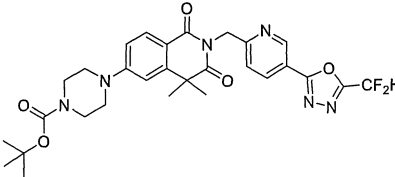
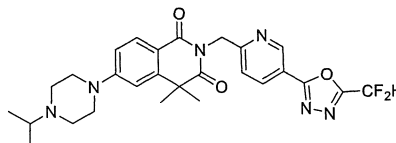
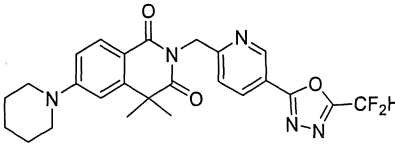
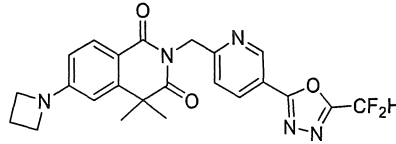
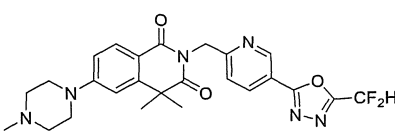
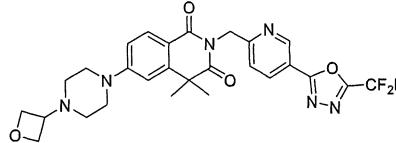
R_1 là CF_2H ,

R_4 là F, $-C_{1-7}$ alkyl, $-C_{1-7}$ haloalkyl, $-O-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl, $-C(=O)-C_{1-7}$ alkyl-OH, $-C(=O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-S(=O)_2-C_{1-7}$ alkyl, xycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, haloxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, heteroaryl có 5 đến 6 phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, , $-C_{1-7}$ alkyl- $C(=O)-R_5$, $-C_{1-7}$ alkyl- R_7 , $-C_{1-7}$ alkyl-O- R_8 , $-NR_9R_{10}$ hoặc $-C(=O)-NR_{11}R_{12}$.

4. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất được mô tả trong bảng sau:

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

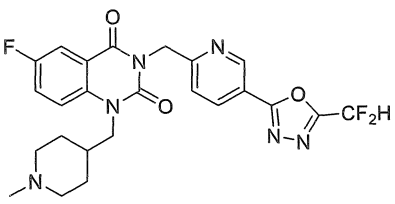
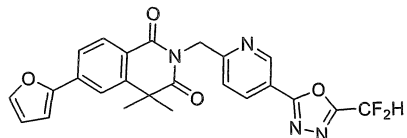
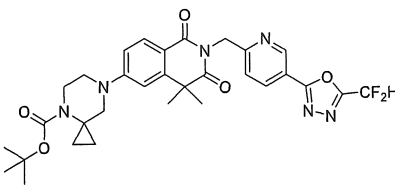
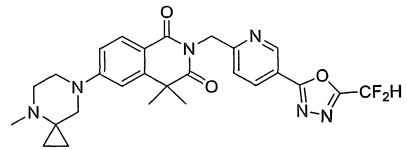
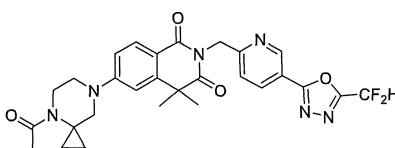
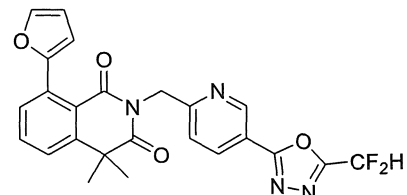
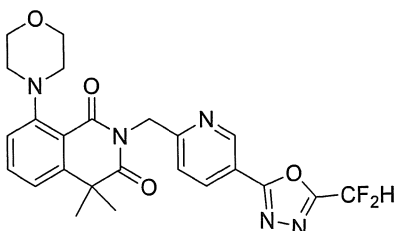
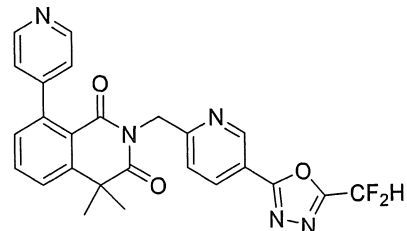
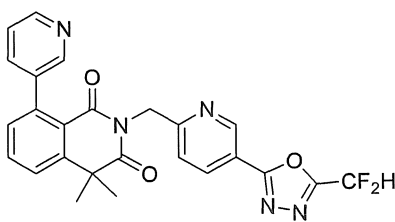
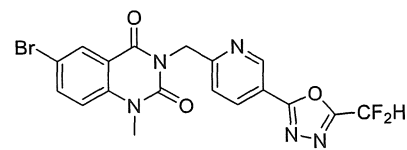
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

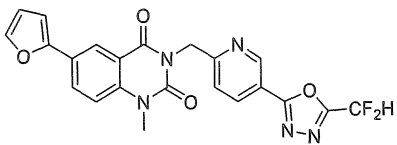
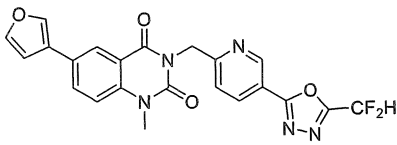
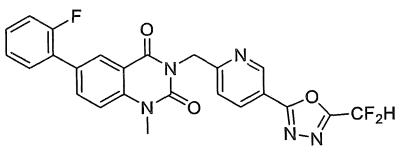
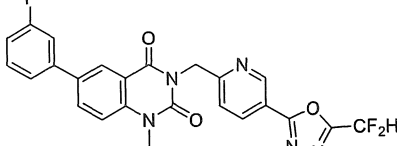
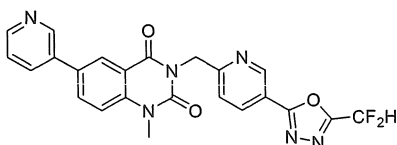
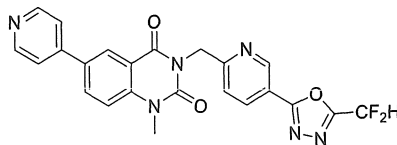
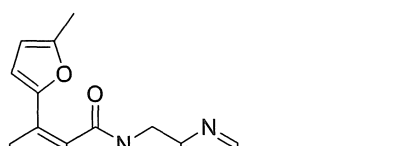
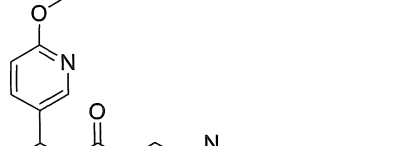
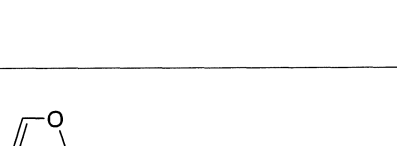
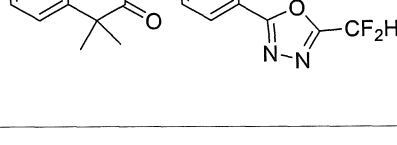
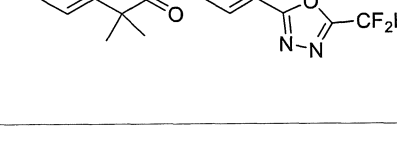
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

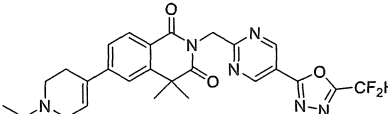
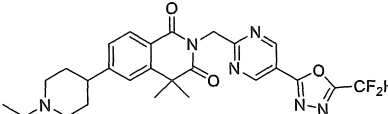
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

235

113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

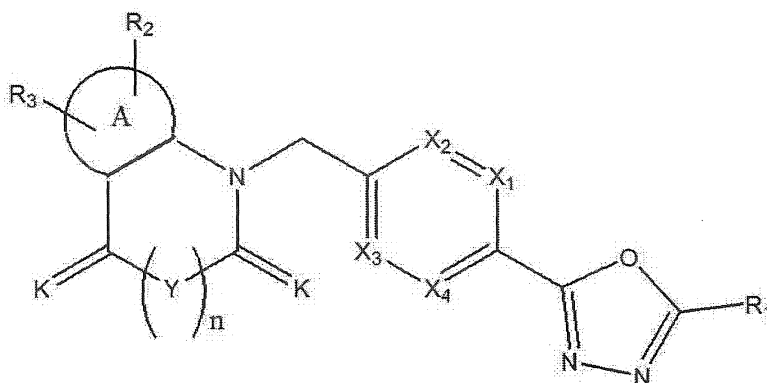
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

[illegible]

155		156	
-----	---	-----	---

5. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức hóa học II]



trong đó,

X_1 đến X_4 độc lập với nhau là CR_0 hoặc N,

trong đó mỗi R_0 độc lập với nhau là hydro khi ít nhất hai trong số X_1 đến X_4 là CR_0 ,

R_1 là $-C_{1-5}$ haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H,

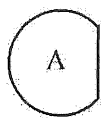
K là O,

Y là NR_c ,

R_c là $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl có 5- hoặc 6- phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, hoặc $-C_{1-7}$ alkyl-O- C_{1-7} alkyl,

trong đó ít nhất một hydro của $-C_{1-7}$ alkyl-phenyl, $-C_{1-7}$ alkyl-heteroaryl có 5- hoặc 6- phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S hoặc

-C₁₋₇ alkyl-O-C₁₋₇ alkyl có thể được thế bởi heteroaryl có 5- hoặc 6- phần tử bao gồm 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S-C₁₋₅ haloalkyl,



là phenylen,

halogen là F, và

n là 1.

6. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 5, trong đó hợp chất được mô tả trong bảng sau:

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
75		76	
77		78	

7. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu.