(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) **1-0052013**

(51)[2020.01] **C07D 249/08**; C07D 498/10; A61K 31/454; A61K 31/5377; A61P 1/00; A61P 1/02; A61P 1/04; A61P 1/16; A61P 1/18; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 11/08; A61P 17/00; A61P 17/02; A61P 17/06; A61P 17/10; A61P 17/14; A61P 19/02; A61P 21/02; A61P 25/00; A61P 25/02; A61P 25/08; A61P 25/14; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/20; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 25/26; A61P 25/28; A61P 25/30; A61P 27/02; A61P 27/14; A61P 27/16; A61P 29/00; A61P 3/00; A61P 3/10; A61P 31/18; A61P 37/02; A61P 37/06; A61P 37/08; A61P 43/00; A61P 9/04; A61P 9/10; C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 491/052; C07D 491/107; A61K 31/4196; A61K 31/4439

(13) **B**

(21) 1-2020-02036
(22) 13/09/2018
(86) PCT/JP2018/033909 13/09/2018
(87) WO2019/054427 21/03/2019
(30) 2017-176891 14/09/2017 JP
(45) 25/09/2025 450
(43) 25/08/2020 389A

(73) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

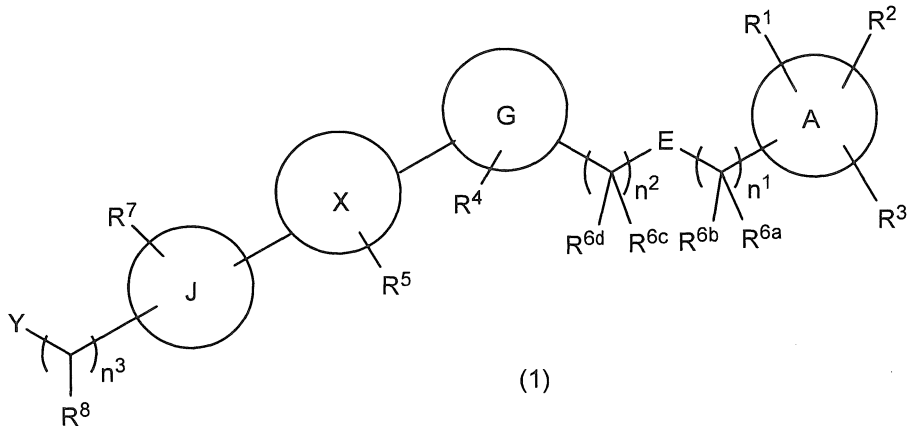
(72) TANIGUCHI, Toru (JP); IWAMOTO, Osamu (JP); SAITO, Keiji (JP); NAKAJIMA, Katsuyoshi (JP); OGAWA, Yasuyuki (JP); KURIKAWA, Nobuya (JP); NAGATA, Seiko (JP); ITO, Kaori (JP); KIOI, Eriko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT CÓ CẤU TRÚC VÒNG, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-02036

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính kháng viêm hoặc muối dược dụng của nó. Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược dụng của nó.



(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức được định nghĩa như sau:

A: ví dụ, Benzen, E: ví dụ, -CH_2-, G: ví dụ, vòng dị vòng thơm có 5 cạnh, X: ví dụ, xyclohexan, J: ví dụ, vòng dị vòng thơm có 5 cạnh, Y: ví dụ, nhóm phenyl, R^1, R^2, R^3: ví dụ, nguyên tử halogen, R^4: ví dụ, nhóm C1-C6 alkyl, R^5: ví dụ, nguyên tử hydro, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}: ví dụ, nguyên tử hydro, R^7: ví dụ, nguyên tử hydro, R^8: ví dụ, nguyên tử hydro, n^1, n^2, n^3: ví dụ, 1. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

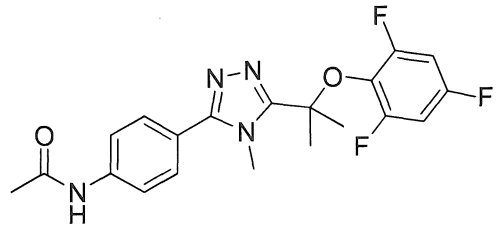
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

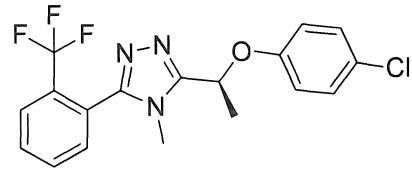
Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc hoá học cụ thể có hoạt tính kháng viêm trung tâm và/hoặc ngoại vi hoặc muối dược dụng của nó, phương pháp điều chế hợp chất này, hoặc tương tự. Sáng chế cũng đề cập đến cơ chế hoạt động, dược phẩm, phương pháp bào chế dược phẩm và tương tự, liên quan đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó.

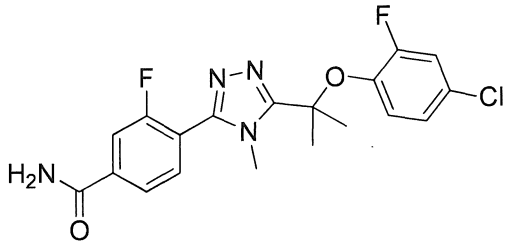
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

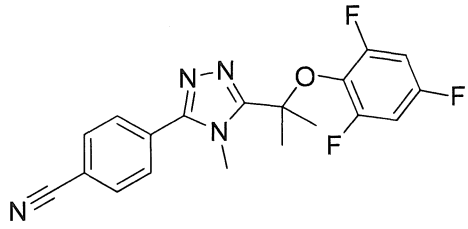
Tài liệu tham khảo patent 1 báo cáo các hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh dưới đây, nhưng hoạt tính kháng viêm của các hợp chất này không được biết đến.

[Công thức 1]









Cùng với những tiến bộ trong nghiên cứu, các mối liên hệ giữa các bệnh tâm thần hoặc thoái hoá thần kinh và chứng viêm đã được báo cáo trong những năm gần đây (các tài liệu tham khảo phi patent 1 và 2).

Đã được báo cáo rằng sự căng thẳng làm tăng việc sản sinh các xytokin viêm từ tiểu thần kinh đệm và các bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần (như trầm cảm và bệnh tâm thần phân liệt) có các mức xytokin máu cao (TNFα hoặc tương tự), gợi ý đến sự liên quan của chứng viêm não ở các bệnh tâm thần. Ngoài ra, ở các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, các protein mà được xem là gây ra bệnh đã được gợi ý là gây ra chứng viêm não thông qua sự hoạt hóa tiểu thần kinh đệm.

Danh sách trích dẫn

Tài liệu tham khảo patent

Tài liệu tham khảo patent 1: WO2010/001946

Tài liệu tham khảo phi patent

Tài liệu tham khảo phi patent 1: Kadota Akira, Hypothesis of neuroinflammation of mental illness, Psychiatria et Neurologia Japonica, (2012), 114(2): 124–133

Tài liệu tham khảo phi patent 2: Suzumura Akio, Neurodegenerative disease, Neuroinflammation và microglia, Clinical Neurology, (2014), 54: 1119–1121

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được sáng chế giải quyết

Sáng chế đề xuất đến hợp chất và muối dược dụng của nó hoặc tương tự, có cấu trúc hóa học cụ thể có hoạt tính kháng viêm, mà hữu ích làm thành phần hoạt tính để phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất mới và chất trung gian. Vì hợp chất và muối dược dụng của nó theo sáng chế có những đặc tính khác với các thuốc kháng viêm đã biết ở các khía cạnh khác nhau, chúng được xem là hữu ích làm thuốc mới.

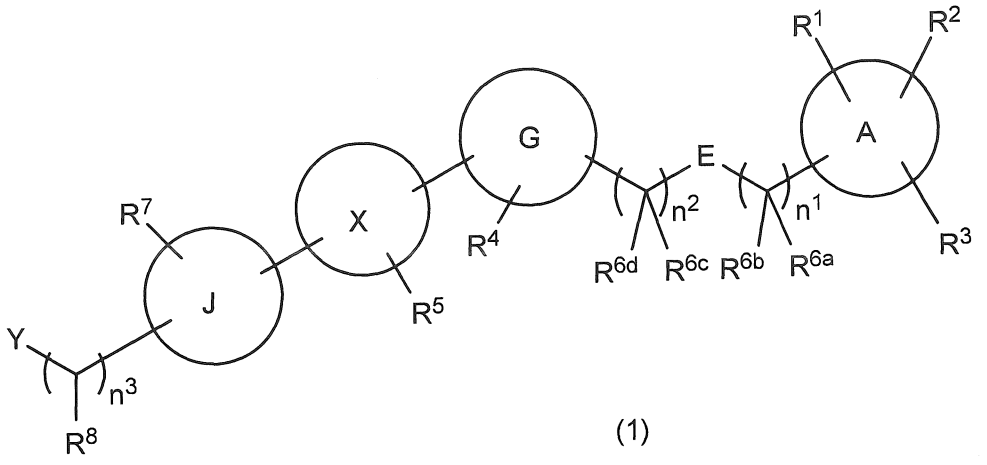
Hợp chất và muối dược dụng của nó theo sáng chế có các đặc tính tuyệt vời xét về hoạt tính kháng viêm, tính khả dụng sinh học, tính hòa tan, độ thấm màng tế bào, khả năng hấp thụ qua đường miệng, nồng độ trong máu, tính ổn định trao đổi chất, di chuyển mô, hoạt tính in vitro, hoạt tính ex vivo, sự bộc phát nhanh hiệu quả thuốc, hiệu quả thuốc kéo dài, tính ổn định vật lý, tương tác thuốc, an toàn (như tính độc hại tim hoặc tính độc hại gan) và tương tự, và được phát hiện là hữu ích làm thuốc trong y tế.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chuyên sâu để phát triển hợp chất mà hữu ích làm thành phần hoạt tính để phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm, muối dược dụng của hợp chất hoặc tương tự. Kết quả là, họ đã phát hiện hợp chất và muối dược dụng của nó hoặc tương tự theo sáng chế. Cụ thể hơn, sáng chế được mô tả như dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 2]

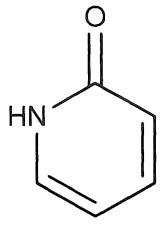


(1)

trong đó các ký hiệu trong công thức được định nghĩa dưới đây:

A: dị vòng thơm có 5-6 cạnh, dị vòng no có 4-7 cạnh, benzen, xyclohexan hoặc vòng có cấu trúc dưới đây, trong đó mỗi vòng có ít nhất một liên kết;

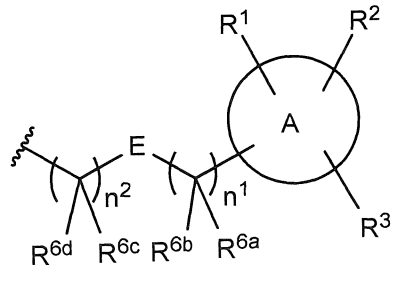
[Công thức 3]



E: $-CH_2-$, -O-, hoặc liên kết đơn;

G: dị vòng thơm có 5 cạnh, trong đó vòng có ít nhất hai liên kết; nếu vòng này có (các) nguyên tử nitơ, thì ít nhất một trong số các nguyên tử nitơ là liền kề với nguyên tử mà gắn vào phần bên tay phải, trong đó phần bên tay phải đề cập đến phần dưới đây trong hợp chất có công thức chung (1):

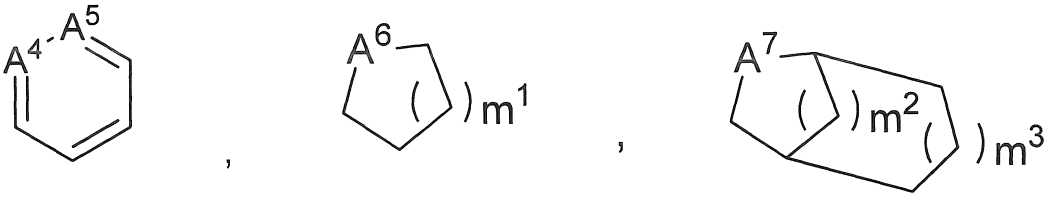
[Công thức 4]



trong đó các ký hiệu biểu thị các phần tử thế tương ứng là như được định nghĩa ở trên;

X: vòng bất kỳ được chọn từ các vòng dưới đây, trong đó vòng bất kỳ bao gồm vòng được ngưng tụ với nguyên tử bổ sung để hình thành vòng hai vòng, và trong đó vòng bất kỳ có ít nhất hai liên kết:

[Công thức 5]



trong đó

A^4, A^5: mỗi trong số chúng độc lập là -CH = hoặc -N=,

A^6, A^7: mỗi trong số chúng độc lập là $-CH_2-$, -O-, hoặc -NH-,

m^1, m^2, m^3: mỗi trong số chúng độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3;

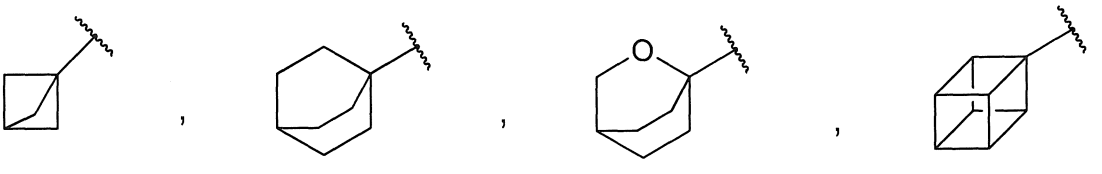
J: dị vòng thơm có 5 cạnh trong đó J tùy ý được ngưng tụ với X để có cấu trúc hai vòng, hoặc dị vòng không no có 5 cạnh, trong đó vòng này có ít nhất hai liên kết;

Y: nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm phenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm C3-C8 xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, trong đó nhóm C3-C8 xycloalkyl tuỳ ý có cấu trúc cầu dưới đây:

[Công thức 6]



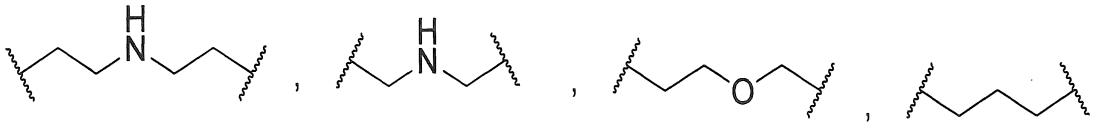
nhóm C3-C8 xycloalkenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, hoặc

nhóm được tạo thành bằng cách gắn với R^7, tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 7]



Nhóm phần tử thế Y^1:

nhóm hydroxyl,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm xyano,

nguyên tử halogen;

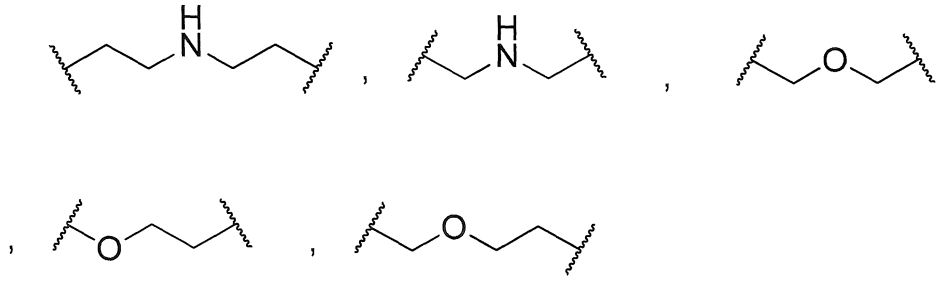
nhóm C1-C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm C1-C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 8]



Nhóm phần tử thế Y^2:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử halogen,

nhóm C1-C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

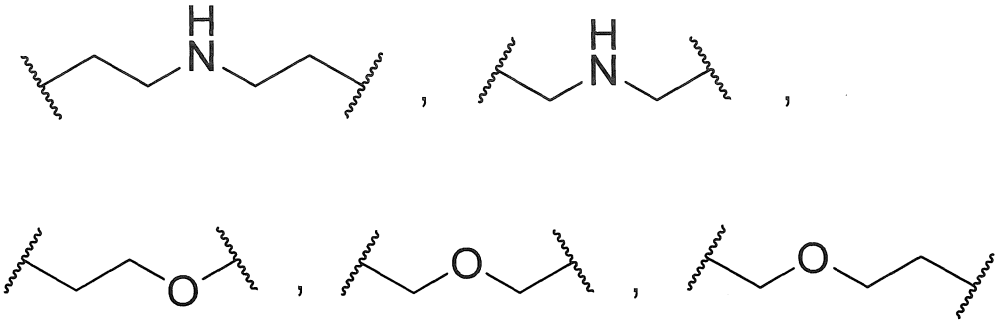
nhóm C1-C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 9]



Nhóm phần tử thế Y^3:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử halogen,

nhóm xyano,

nhóm C1–C6 alkyl,

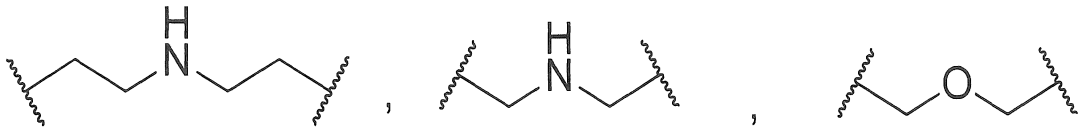
nhóm C1–C6 alkoxy,

nhóm C1–C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1–3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4,

nhóm C1–C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1–3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 10]



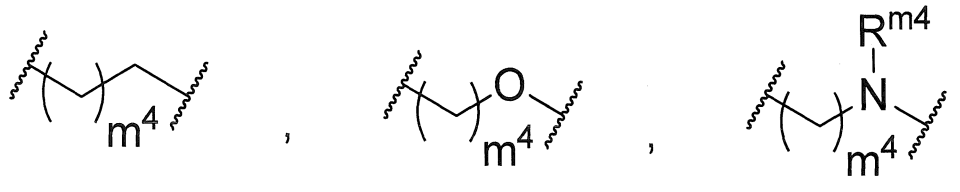
Nhóm phần tử thế Y^4:

nguyên tử flo.

R^1, R^2, R^3: mỗi trong số chúng độc lập là nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm C1–C6 alkyl, nhóm C1–C6 alkoxy, nhóm C3–C8 xycloalkyl, nhóm C3–C8 xycloalkoxy, nhóm hydroxy C1–C6 alkyl, nhóm halo C1–C6 alkyl, nhóm halo C1–C6 alkoxy, nhóm C1–C6 alkoxycarbonyl, nhóm C1–C6 alkyl, nhóm C3–C8 xycloalkyl, nhóm C3–C8 xycloalkyl, nhóm C1–C6 alkoxy, nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm C1–C6 alkyl, nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm di(C1–C6 alkyl)amino, nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm cacbonyl dị vòng không no có 4-7 cạnh, hoặc nhóm C3–C8 xycloalkylcarbonyl.

R^4: nguyên tử hydro, nhóm C1–C6 alkyl, nhóm halo C1–C6 alkyl, hoặc nhóm được tạo thành gắn với R^{6c} hoặc R^{6d}, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 11]



trong đó m^4là 0, 1, hoặc 2, và R^{m4} là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

R^5: nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1–C6 alkyl,

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}: mỗi trong số chúng độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1–C6 alkyl,

R^7: liên kết đơn, nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl,

R^8: nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

n^1, n^2, n^3: mỗi trong số chúng độc lập là 0, 1, hoặc 2.

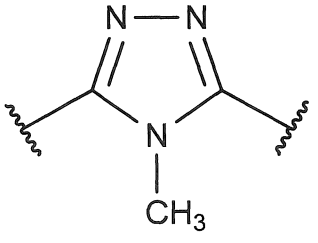
[2] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục [1], trong đó A là dị vòng thơm có 6 cạnh hoặc benzen, mỗi trong số chúng có ít nhất một liên kết.

[3] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục [1], trong đó A là pyridin hoặc benzen, mỗi trong số chúng có ít nhất một liên kết.

[4] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó mỗi trong số R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} là nguyên tử hydro, R^{6d} là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, n^1 là 0, n^2 là 1, và E là -O-.

[5] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó G là nhóm dưới đây:

[Công thức 12]



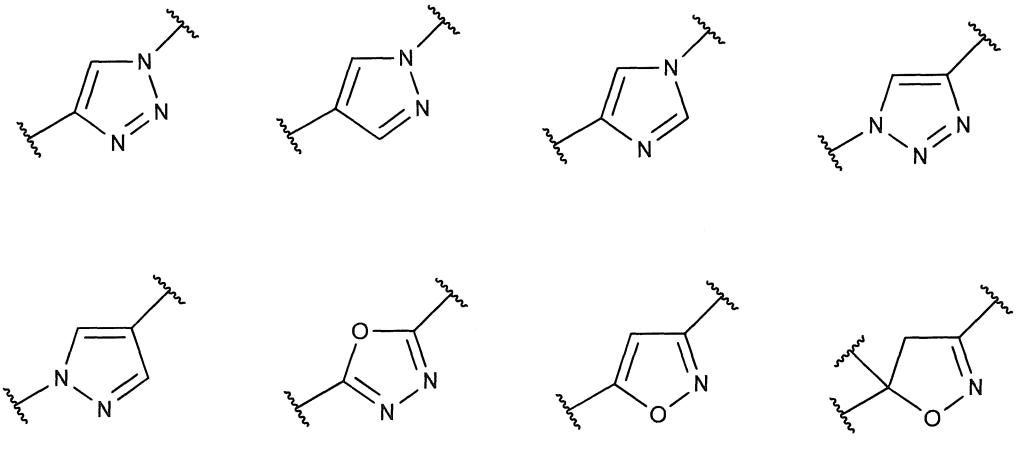
[6]

Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó X là benzen, pyridin hoặc xyclohexan, mỗi trong số chúng có ít nhất hai liên kết, và R^5 là như được định nghĩa ở trên.

[7]

Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó J là vòng được chọn từ nhóm vòng dưới đây:

[Công thức 13]



và R^7 là nguyên tử hydro, hoặc liên kết đơn.

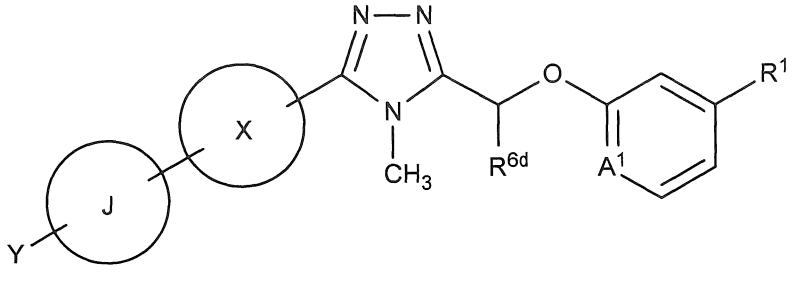
[8]

Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó mỗi trong số R^1, R^2, và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm isopropyl, nhóm t-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triflometoxy, nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm 1,1-diflo-2-metylpropyl, nhóm 1,1-diflo-2,2-dimetylpropyl, nhóm 1-metyl-1-xyclobutyl, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm azetidin-1-carbonyl, nhóm 3-metyloxetan-3-yl, nhóm 4,5-dihydrooxazol-2-yl hoặc nhóm xyclopropylcarbonyl.

[9]

Hợp chất có công thức chung (1') hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 14]



(1')

trong đó các ký hiệu trong công thức được định nghĩa dưới đây:

R^1: nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm isopropyl, nhóm t-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triflometoxy, nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm 1,1-diflo-2-metylpropyl, nhóm 1,1-diflo-2,2-dimetylpropyl, nhóm 1-metyl-1-xyclobutyl, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm azetidin-1-carbonyl, nhóm 3-metyloxetan-3-yl, nhóm 4,5-dihydrooxazol-2-yl hoặc nhóm xyclopropylcarbonyl;

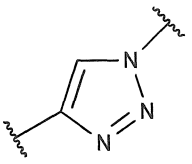
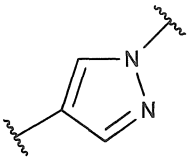
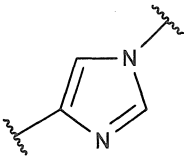
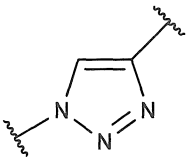
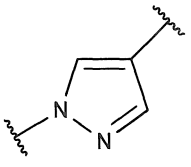
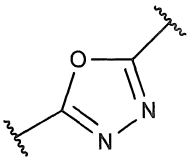
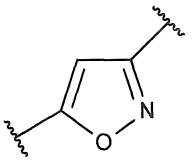
R^{6d}: nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

A^1: =N-, hoặc =CH-;

X: benzen, pyridin hoặc xyclohexan, mỗi trong số chúng có hai liên kết;

J: vòng bất kỳ được chọn từ nhóm vòng dưới đây:

[Công thức 15]

Y:

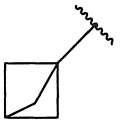
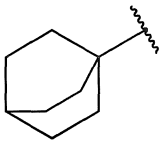
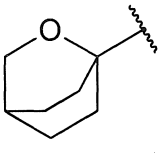
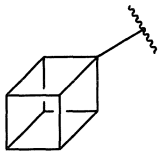
nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm phenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:

nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl,

[Công thức 16]


,

,

,


nhóm xyclohexenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:

nhóm piperidinyl, nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm morpholinyl, hoặc

nhóm tetrahydropyridinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1;

Nhóm phần tử thế Y^1:

nhóm hydroxyl,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm xyano,

nguyên tử flo,

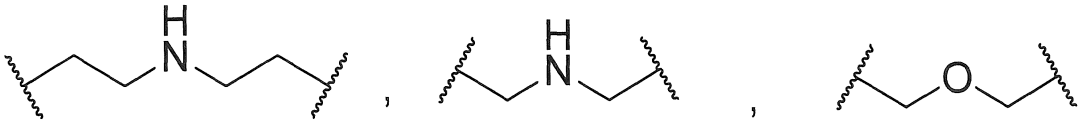
nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm isopropyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl hoặc nhóm morpholinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 17]



Nhóm phần tử thế Y^2:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử flo,

nhóm metyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

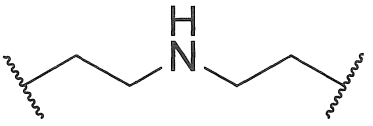
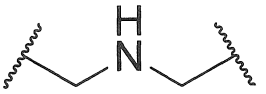
nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

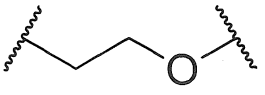
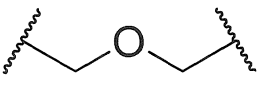
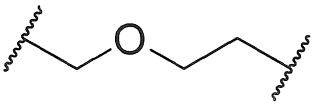
nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl hoặc nhóm morpholinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 18]


,

,


,

,


Nhóm phần tử thế Y^3:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử flo,

nhóm xyano,

nhóm metyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, và

nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4;

Nhóm phần tử thế Y^4:

nguyên tử flo.

[10] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó được chọn từ nhóm dưới đây:

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin,

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol,

(3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin,

4-flo-1-metyl-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin,

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin,

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol,

2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin,

3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol,

4-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]morpholin,

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan,

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan,

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan,

{1-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]azetidin-3,3-diyl}dimetanol,

Metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat, và

8-metyl-3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en.

[11]

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin.

[12]

(3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin.

[13]

2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin.

[14]

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

[15]

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan.

[16]

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan.

[17]

Metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat.

[18] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [17], để làm gia tăng IL10.

[19] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] làm thành phần hoạt tính.

[20] Dược phẩm theo mục [19], để phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm.

[21] Dược phẩm theo mục [20], trong đó bệnh viêm là bệnh viêm ngoại vi.

[22] Dược phẩm theo mục [20], trong đó bệnh viêm là bệnh viêm trung tâm.

[23] Dược phẩm theo mục [21], trong đó bệnh viêm ngoại vi là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, suyễn

cuống phổi, viêm phế quản do hen, viêm phổi mô kẽ lan toả, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh celiac (không dung nạp gluten), bệnh rò hậu môn, bệnh viêm ruột non kết do xạ trị, viêm gan cấp tính, viêm gan mạn tính, viêm gan virut ác tính, viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, bệnh sưng ống gan xơ hóa nguyên phát, viêm gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh xơ gan, viêm dây thần kinh ngoại biên, viêm cột sống dính khớp, chàm (cấp, bán cấp, mạn tính), viêm da tiếp xúc, viêm da (tia tử ngoại) ánh nắng mặt trời, viêm da do xạ trị, viêm da cơ địa, viêm da dầu, bệnh vẩy nến thể mảng, bệnh khớp vẩy nến, chứng đỏ da vẩy nến, vẩy nến mụn mủ, bệnh liken phẳng, bệnh hồng ban, chứng đỏ mặt, bệnh mày đay, bệnh rụng tóc từng mảng, da phỏng nặng, đỏ da toàn thân, mụn trứng cá, loét điểm tỳ, vết thương, vết bỏng, chứng đỏ mắt, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm tai giữa cấp/mạn tính, viêm mũi dị ứng, sốt hoa cỏ, viêm xoang, viêm thanh quản, viêm thực quản, viêm miệng, viêm lưỡi, viêm tuyến nước bọt cấp/mạn tính, viêm môi vùng mép, viêm môi, bệnh Behcet, đa xơ cứng, tiểu đường Typ I, tiểu đường Typ II, xơ vữa động mạch, viêm tuỵ và suy tim mạn tính.

[24] Dược phẩm theo mục [21], trong đó bệnh viêm ngoại vi là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, suyễn cuống phổi, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh celiac (không dung nạp gluten), bệnh rò hậu môn, bệnh viêm ruột non kết do xạ trị, viêm gan cấp tính, viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, bệnh sưng ống gan xơ hóa nguyên phát, viêm gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm cột sống dính khớp, viêm da tiếp xúc, viêm da (tia tử ngoại) ánh nắng mặt trời, viêm da cơ địa, viêm da dầu, bệnh vẩy nến thể mảng, bệnh khớp vẩy nến, chứng đỏ da vẩy nến, vẩy nến mụn mủ, bệnh liken phẳng, bệnh hồng ban, chứng đỏ mặt, rụng tóc từng mảng, da phỏng nặng, đỏ da toàn thân, mụn trứng cá, loét điểm tỳ, vết thương, vết bỏng, viêm xoang, viêm thanh quản, viêm thực quản, viêm miệng, viêm lưỡi, viêm tuyến nước bọt cấp/mạn tính, viêm môi vùng mép, viêm môi và bệnh Behcet.

[25] Dược phẩm theo mục [21], trong đó bệnh viêm ngoại vi là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh celiac (không dung nạp gluten), bệnh rò hậu môn, bệnh viêm ruột

non kết do xạ trị, viêm gan tự miễn, viêm gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm cột sống dính khớp, vết thương, viêm miệng, viêm lưỡi và bệnh Behcet.

[26] Dược phẩm theo mục [22], trong đó bệnh viêm trung tâm là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, mất trí nhớ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh Pick, bệnh bại liệt tiến triển, thoái hoá hạch nền, thoái hoá thuỳ trán, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ hành tuỷ, bệnh teo cơ tuỷ sống, thoái hoá tiểu não, đa xơ cứng, bệnh Creutzfeldt-Jakob, hội chứng mất ngủ trong gia đình, hội chứng Gerstmann-Streisler-Shinker, hội chứng Down, bệnh Niemann-Pick, bệnh mạch máu dạng bột, bệnh não do HIV, bệnh não do cúm, bệnh não gan, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, viêm não kháng thể thụ thể kháng NMDA, rối loạn tuần hoàn não, chấn thương sọ não, tổn thương tuỷ sống, bệnh não thiếu oxy, bệnh động kinh, viêm dây thần kinh thị giác, bệnh não chuyển hoá bẩm sinh, bệnh não Wernicke, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn tic, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính (trầm cảm kháng trị, trầm cảm sau sinh), rối loạn trầm cảm kéo dài, rối loạn tâm lý kinh nguyệt, rối loạn lo âu, hội chứng ám ảnh sợ hãi, rối loạn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn ăn uống, rối loạn thức/ngủ nhịp sinh học, chứng ngủ rũ, rối loạn do chất (phụ thuộc rượu, phụ thuộc thuốc), rối loạn kiểm soát xung động, mê sảng, rối loạn nhân cách, và hội chứng Rett.

[27] Dược phẩm theo mục [22], trong đó bệnh viêm trung tâm là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, mất trí nhớ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh Pick, bệnh bại liệt tiến triển, thoái hoá hạch nền, thoái hoá thuỳ trán, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ hành tuỷ, bệnh teo cơ tuỷ sống, thoái hoá tiểu não, đa xơ cứng, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính (trầm cảm kháng trị, trầm cảm sau sinh), rối loạn trầm cảm kéo dài, rối loạn tâm lý kinh nguyệt, rối loạn lo âu, hội chứng ám ảnh sợ hãi, rối loạn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn ăn uống, rối loạn thức/ngủ nhịp sinh học, chứng ngủ rũ, rối loạn do chất (phụ thuộc rượu, phụ thuộc thuốc), rối loạn kiểm soát xung động, mê sảng, rối loạn nhân cách, và hội chứng Rett.

[28] Dược phẩm theo mục [22], trong đó bệnh viêm trung tâm là bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính (trầm cảm kháng trị, trầm cảm sau sinh), rối loạn trầm cảm kéo dài, rối loạn tâm lý kinh nguyệt, rối loạn lo âu, hội chứng ám ảnh sợ hãi, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế.

[29] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [17], để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm.

[30] Phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm, bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu dược phẩm theo mục [19].

[31] Tinh thể của hợp chất theo mục [11] (ví dụ 4), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,9, 4,1, 8,34, 12,6, 16,2, 18,4, 19,5 và 22,3 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[32] Tinh thể của hợp chất theo mục [11] (ví dụ 4), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 1.

[33] Tinh thể của hợp chất theo mục [12] (ví dụ 8), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,8, 16,4, 18,0, 18,6, 19,8, 21,2 và 22,7 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[34] Tinh thể của hợp chất theo mục [12] (ví dụ 8), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 2.

[35] Tinh thể của hợp chất theo mục [13] (ví dụ 20), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 13,5, 15,7, 17,2, 17,8, 18,2, 19,2, 20,4, 20,8, 22,0 và 27,2 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[36] Tinh thể của hợp chất theo mục [13] (ví dụ 20), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 3.

[37] Tinh thể của hợp chất theo mục [14] (ví dụ 24), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,3, 13,4, 15,5, 16,8, 17,5, 17,9, 18,9, 20,4, 21,8 và 26,9 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[38] Tinh thể của hợp chất theo mục [14] (ví dụ 24), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 4.

[39] Tinh thể của hợp chất theo mục [15] (ví dụ 25), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 13,2, 15,8, 16,5, 17,8, 18,1, 20,3, 20,8, 21,4 và 27,9 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[40] Tinh thể của hợp chất theo mục [15] (ví dụ 25), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 5.

[41] Tinh thể của hợp chất theo mục [16] (ví dụ 27), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 14,2, 16,8, 17,4, 18,2, 18,6, 19,5, 20,0, 20,9, 21,6 và 21,8 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[42] Tinh thể của hợp chất theo mục [16] (ví dụ 27), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 6.

[43] Tinh thể của hợp chất theo mục [17] (ví dụ 31), có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 15,4, 17,6, 17,9, 18,4, 18,7, 19,2, 20,2, 20,7, 23,0 và 23,8 bằng bột nhiễu xạ tia X.

[44] Tinh thể của hợp chất theo mục [17] (ví dụ 31), có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình 7.

Hiệu quả của sáng chế

Vì hợp chất và muối dược dụng của nó theo sáng chế có cấu trúc hóa học cụ thể có hoạt tính kháng viêm ngoại vi và/hoặc trung tâm, có các đặc tính khác với các thuốc kháng viêm đã biết ở các khía cạnh khác nhau, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó được xem là hữu ích làm thuốc mới.

Các hợp chất và muối dược dụng của nó theo sáng chế cũng có các đặc tính tuyệt vời xét về hoạt tính kháng viêm, tính khả dụng sinh học, hoạt tính in vitro, hoạt tính ex vivo, sự thẩm thấu nhanh hiệu quả thuốc, hiệu quả thuốc kéo dài, tính ổn định vật lý, tương tác thuốc, tính độc hại, và tương tự, và được phát hiện là hữu ích làm thuốc y tế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

[Hình 1] Hình 1 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 4. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 2] Hình 2 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 8. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 3] Hình 3 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 20. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 4] Hình 4 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 24. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 5] Hình 5 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 25. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 6] Hình 6 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 27. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

[Hình 7] Hình 7 biểu thị mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ 31. Trục tung thể hiện cường độ (cps) và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ (2θ(°)).

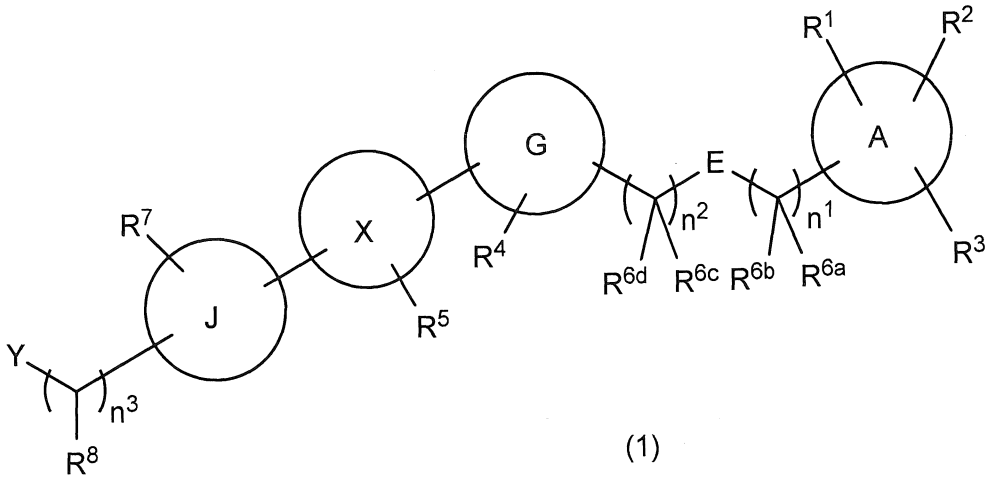
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Giải thích các phần tử thế và thuật ngữ

Một phương án theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối dược dụng của nó.

[Công thức 19]

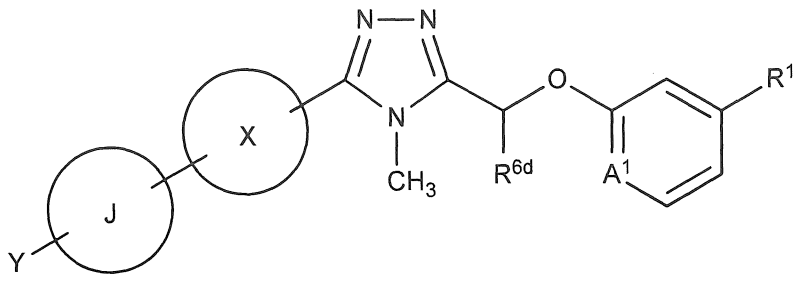


(1)

trong đó các ký hiệu biểu thị các phần tử thế tương ứng là như được định nghĩa ở trên.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (1') hoặc muối dược dụng của nó.

[Công thức 20]



(1')

trong đó các ký hiệu biểu thị các phần tử thế tương ứng là như được định nghĩa ở trên.

Các tổ hợp thích hợp của các phần tử thế của hợp chất có công thức chung (1') là như dưới đây.

R^1: nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm isopropyl, nhóm t-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triflometoxy, nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm 1,1-diflo-2-metylpropyl, nhóm 1,1-diflo-2,2-dimetylpropyl, nhóm 1-metyl-1-xyclobutyl, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm azetidin-1-carbonyl, nhóm 3-metyloxetan-3-yl, nhóm 4,5-dihydrooxazol-2-yl hoặc nhóm xyclopropylcarbonyl nhóm,

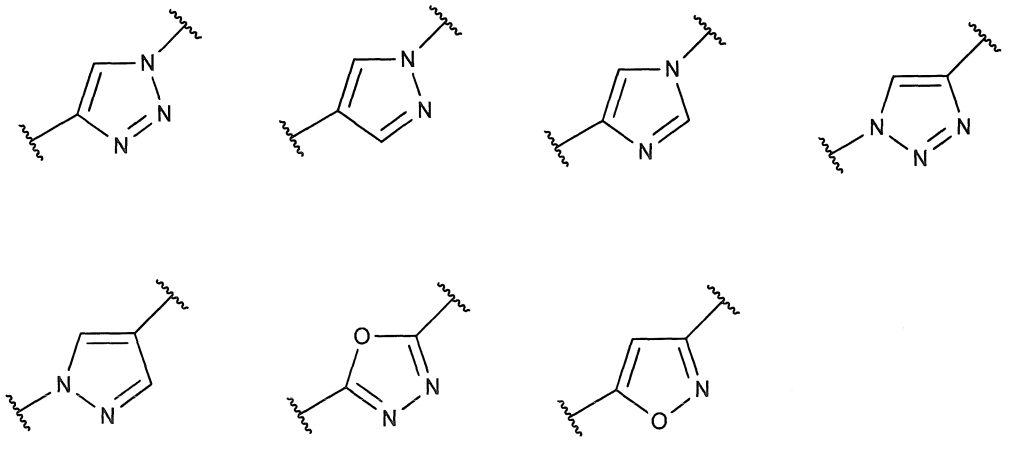
R^{6d}: nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

A^1: =N–, hoặc =CH–,

X: benzen, pyridin hoặc xyclohexan, mỗi trong số chúng có hai liên kết,

J: vòng được chọn từ nhóm vòng dưới đây:

[Công thức 21]



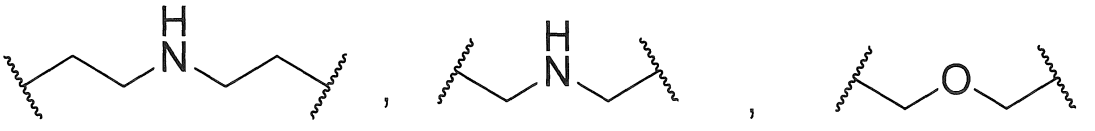
Y:

nhóm xyclohexenyl tuỳ ý được thế bằng 1–3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

Nhóm phần tử thế Y^1:

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, được chọn từ nhóm dưới đây:

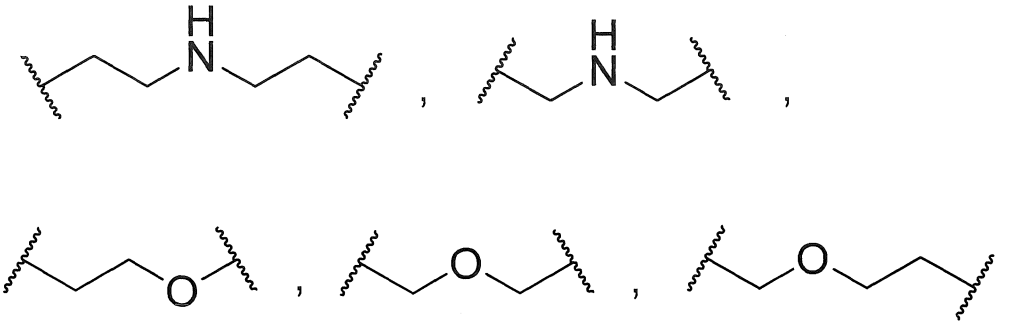
[Công thức 22]



Nhóm phần tử thế Y^2:

nhóm bất kỳ được chọn từ nhóm dưới đây:

[Công thức 23]

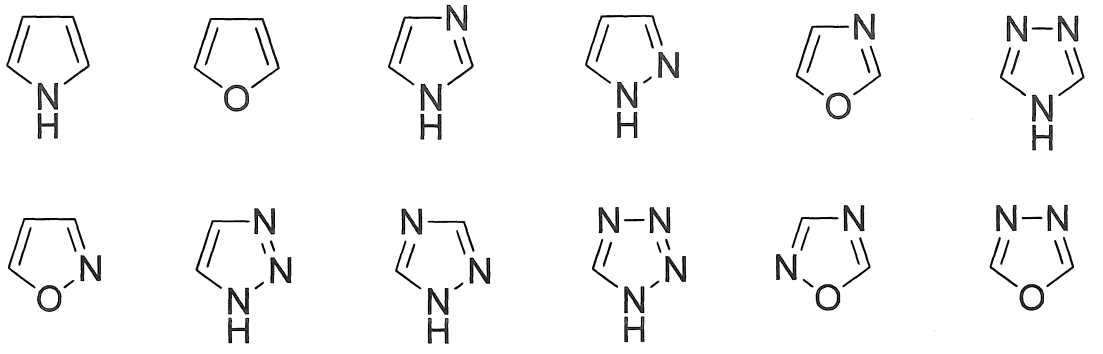


Các phương án được ưu tiên khác theo sáng chế liên quan đến hợp chất được mô tả bằng các ví dụ hoặc muối dược dụng của nó.

Dưới đây, các phần tử thế và các thuật ngữ được sử dụng để thể hiện hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó sẽ được mô tả.

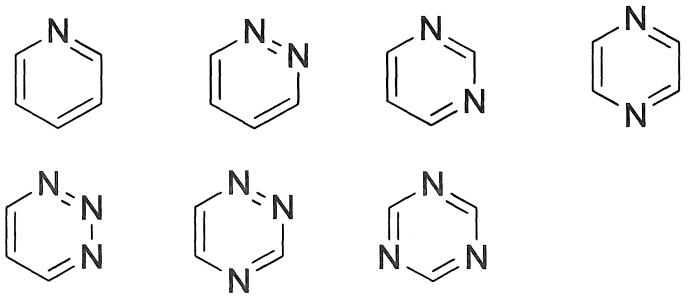
Thuật ngữ "dị vòng thơm có 5-6 cạnh" như được sử dụng ở đây là dị vòng thơm đơn vòng có 5-6 cạnh chứa 1–4 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ về dị vòng thơm có 5 cạnh gồm các vòng như được thể hiện dưới đây:

[Công thức 24]



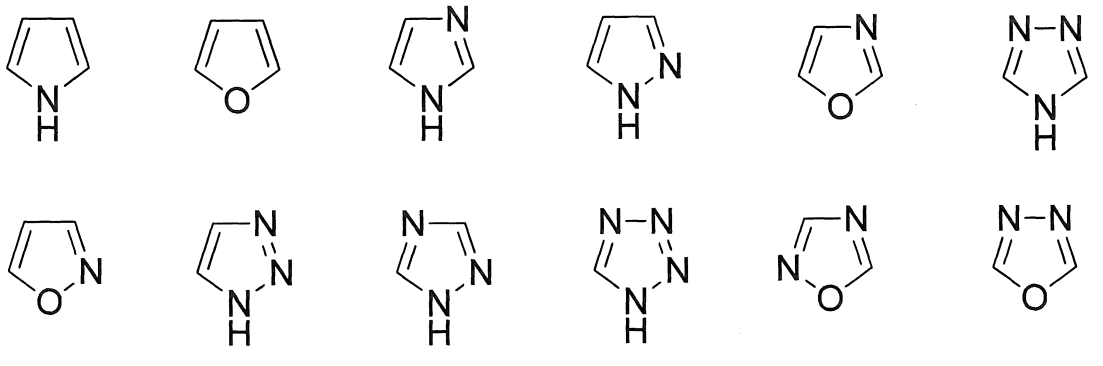
Các ví dụ về dị vòng thơm có 6 cạnh gồm các vòng như được thể hiện dưới đây:

[Công thức 25]



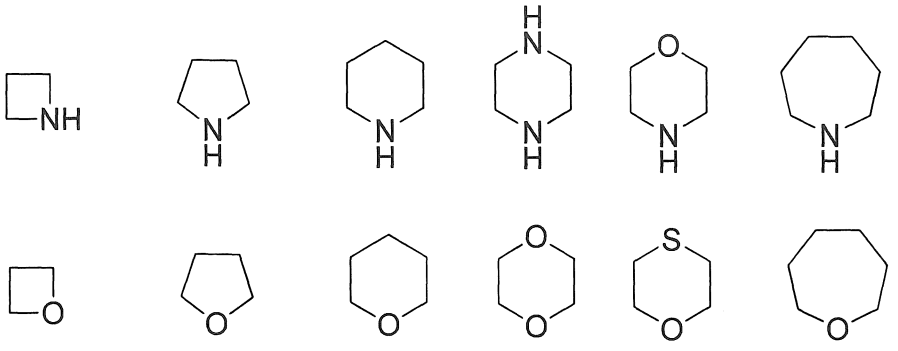
Thuật ngữ "dị vòng thơm có 5 cạnh" như được sử dụng ở đây là dị vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh chứa 1-4 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ về chúng gồm các vòng như được thể hiện dưới đây.

[Công thức 26]



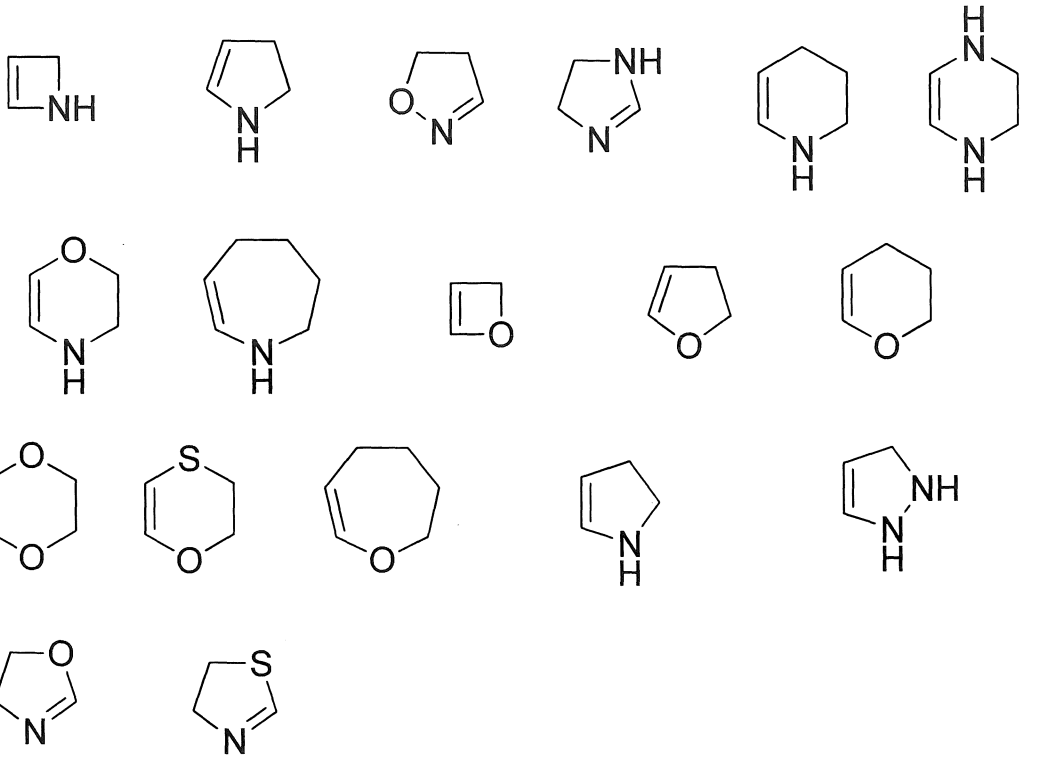
Thuật ngữ "dị vòng no có 4-7 cạnh" như được sử dụng ở đây là dị vòng đơn vòng bão hòa có 4-7 cạnh chứa 1-3 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, và các ví dụ về chúng gồm azetidin, pyrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, oxazolidin, thiazolidin, piperidin, piperazin, hexahydropyrimidin, morpholin, thiomorpholin, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, và tốt hơn là bao gồm các vòng như được thể hiện dưới đây.

[Công thức 27]



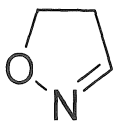
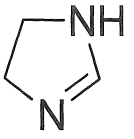
Thuật ngữ "dị vòng không no có 4-7 cạnh" như được sử dụng ở đây là dị vòng đơn vòng có 4-7 cạnh chứa 1-3 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh trong đó vòng được tạo thành từ dị vòng no mà được oxy hóa một phần hoặc dị vòng thơm mà được khử một phần, và các ví dụ về chúng gồm các vòng như được thể hiện dưới đây.

[Công thức 28]



Các ví dụ về thuật ngữ "dị vòng không no có 5 cạnh" như được sử dụng ở đây gồm pyrolin, imidazolin, pyrazolin, oxazolin, và thiazolin, và tốt hơn là bao gồm các vòng như được thể hiện dưới đây.

[Công thức 29]

Thuật ngữ "nhóm C3-C8 xycloalkyl" như được sử dụng ở đây thể hiện nhóm alkyl vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl hoặc nhóm xyclooxtyl.

Thuật ngữ "nhóm C3-C8 xycloalkenyl" như được sử dụng ở đây thể hiện nhóm alkenyl vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là nhóm xyclopropenyl, nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl hoặc nhóm xyclohexenyl.

Thuật ngữ "nhóm C3-C8 xycloalkoxy" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nguyên tử oxy được liên kết với nhóm C3-C8 xycloalkyl, và tốt hơn là nhóm xyclopropyloxy, nhóm xyclobutyloxy, nhóm xyclopentyloxy hoặc nhóm xyclohexyloxy.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl C3-C8 xycloalkyl" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkyl được liên kết với nhóm C3-C8 xycloalkyl, và tốt hơn là nhóm metylxyclobutanyl, nhóm metylxyclopentanyl, nhóm metylxyclohexyl, nhóm etylxyclobutanyl, nhóm etylxyclopentanyl nhóm, và nhóm etylxyclohexyl.

Thuật ngữ "C3-C8 xycloalkyl C1-C6 alkoxy" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C3-C8 xycloalkyl được liên kết với nhóm C1-C6 alkoxy, và tốt hơn là nhóm xyclobutanylmetoxy, nhóm xyclopentanylmetoxy, nhóm xyclohexylmetoxy, nhóm xyclobutanyletoxy, nhóm xyclopentanyletoxy, và nhóm xyclohexyletoxy.

Thuật ngữ "C1-C6 alkyl" như được sử dụng ở đây thể hiện nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ về chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm 1-propyl, nhóm isopropyl, nhóm 1-butyl, nhóm 2-butyl, nhóm 2-metyl-1-propyl, nhóm 2-metyl-2-propyl, nhóm 1-pentyl, nhóm 2-pentyl, nhóm 3-pentyl, nhóm 2-metyl-2-butyl, nhóm 3-metyl-2-butyl, nhóm 1-hexyl, nhóm 2-hexyl, nhóm 3-hexyl, nhóm 2-metyl-1-pentyl, nhóm 3-metyl-1-pentyl, nhóm 2-etyl-1-butyl, nhóm 2,2-dimetyl-1-butyl nhóm, và nhóm 2,3-dimetyl-1-butyl, tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm 1-propyl và nhóm isopropyl.

Thuật ngữ "nhóm di(C1-C6 alkyl) amino" như được sử dụng ở đây thể hiện nhóm trong đó hai nhóm C1-C6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau được liên kết với nhóm amino, và các ví dụ về chúng bao gồm nhóm dimetylamino, nhóm metyletylamino, nhóm metylpropylamino [như nhóm N-metyl-N-(1-propyl) amino], nhóm metylbutylamino [như nhóm N-(1-butyl)-N-metylamino], nhóm metylpentylamino, nhóm metylhexylamino, nhóm dietylamino, nhóm etylpropylamino [như N-etyl-N-(1-propyl) amino], nhóm etylbutylamino, nhóm dipropylamino, nhóm propylbutylamino, nhóm dibutylamino, nhóm dipentylnhóm amino, và nhóm dihexylamino, tốt hơn là nhóm dimetylamino và nhóm dietylamino.

Thuật ngữ "C1-C6 alkoxy" như được sử dụng ở đây thể hiện nhóm trong đó nguyên tử oxy được liên kết với nhóm C1-C6 alkyl, và các ví dụ về chúng bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm 1-propoxy, nhóm 2-propoxy, nhóm 1-butoxy, nhóm 2-butoxy, nhóm 2-metyl-1-propoxy, nhóm 2-metyl-2-propoxy, nhóm 1-pentyloxy, nhóm 2-pentyloxy, nhóm 3-pentyloxy, nhóm 2-metyl-2-butoxy, nhóm 3-metyl-2-butoxy, nhóm 1-hexyloxy, nhóm 2-hexyloxy, nhóm 3-hexyloxy, nhóm 2-metyl-1-pentyloxy nhóm, và nhóm 3-metyl-1-pentyloxy, tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm 1-propoxy, và nhóm 2-propoxy.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" như được sử dụng ở đây là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot, và tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Thuật ngữ "hydroxy C1-C6 alkyl" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với nhóm C1-C6 alkyl, và tốt hơn là nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm hydroxypropyl, nhóm hydroxyisopropyl hoặc nhóm hydroxyisobutyl.

Thuật ngữ "halo C1-C6 alkyl" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkyl được thế bằng số nguyên tử halogen thích hợp, và tốt hơn là nhóm diflometyl, nhóm triflometyl hoặc nhóm difloetyl.

Thuật ngữ "halo C1-C6 alkoxy" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkoxy được thế bằng số nguyên tử halogen thích hợp, và tốt hơn là nhóm diflometoxy, nhóm triflometoxy hoặc nhóm difloetoxy.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkylcarbonyl" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkyl được liên kết với nhóm cacbonyl, và tốt hơn là nhóm axetyl, nhóm etylcarbonyl hoặc nhóm propylcarbonyl.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkoxy được liên kết với nhóm cacbonyl, và tốt hơn là nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl hoặc nhóm t-butoxycarbonyl.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl dị vòng không no có 4-7 cạnh" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm C1-C6 alkyl được liên kết với nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh.

Thuật ngữ " nhóm di(C1-C6 alkyl) amino dị vòng không no có 4-7 cạnh" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm di(C1-C6 alkyl) amino được liên kết với nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh.

Thuật ngữ "nhóm cacbonyl dị vòng không no có 4-7 cạnh" như được sử dụng ở đây là nhóm trong đó nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh được liên kết với nhóm cacbonyl.

Thuật ngữ "muối dược dụng của nó" đề cập đến muối mà có thể được sử dụng làm thuốc trong y tế. Trong trường hợp hợp chất có nhóm axit hoặc bazơ, nhóm muối bazơ hoặc muối axit có thể được tạo ra nếu bazơ hoặc axit được phản ứng với nhóm này. Muối nhờ đó thu được là muối dược dụng.

Các ví dụ được ưu tiên về "muối bazơ" dược dụng của hợp chất bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối lithi; muối kim loại kiềm thổ như muối magiê và muối canxi; muối bazơ hữu cơ như muối N-metyl morpholin, muối trietylamin, muối tributylamin, muối diisopropyletylamin, muối dixyclohexylamin, muối N-metyl piperidin, muối pyridin, muối 4-pyrolidinopyridin và muối picolin; và muối axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat, và aspartat. Tốt hơn là, muối kim loại kiềm được đề cập.

Các ví dụ được ưu tiên về "muối axit" dược dụng của hợp chất bao gồm muối axit vô cơ bao gồm muối của axit halohydric như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua và hydroiodua, nitrat, perclorat, sulfat và phosphat; muối axit hữu cơ bao gồm alkanesulfonat thấp như metansulfonat, triflometansulfonat và etansulfonat, aryl

sulfonat như benzensulfonat và p-toluen sulfonat, axetat, malat, fumarat, sucxinat, xitrat, ascorbat, tartrat, oxalat và maleat; và muối axit amin như glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat và aspartat. Tốt nhất là, muối của axit halohydric (cụ thể là, hydroclorua) được đề cập.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó đôi khi hấp thụ nước hoặc hấp thụ độ ẩm hoặc hình thành hydrat khi nó được để riêng biệt trong không khí hoặc bằng cách kết tinh lại. Các loại hydrat, solvat và hợp chất đa hình cũng được bao hàm trong sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của hợp chất hoặc solvat của hợp chất có thể có các loại chất đồng phân khác nhau bao gồm chất đồng phân hình học như chất đồng phân cis và chất đồng phân trans, chất hỗn biến, và chất đồng phân quang như dạng d và dạng l phụ thuộc vào các loại và các tổ hợp của các phần tử thế. Tuy nhiên, trừ khi có quy định khác, tất cả chất đồng phân, chất đồng phân lập thể và hỗn hợp các chất đồng phân này và chất đồng phân lập thể theo tỉ lệ trộn bất kỳ là được bao gồm trong hợp chất theo sáng chế. Hỗn hợp các chất đồng phân này có thể được tách bằng phương pháp tách trong lĩnh vực.

Dưới dạng hợp chất theo sáng chế, hợp chất được đánh dấu, cụ thể hơn, hợp chất có 1 hoặc 2 hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng chất đồng vị (ví dụ, 2H, 3H, 13C, 14C, 35S), là cũng được bao gồm.

Tiền dược chất cũng được bao gồm trong sáng chế. Thuật ngữ tiền dược chất đề cập đến hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển hóa thành nhóm amino, nhóm hydroxyl hoặc nhóm carboxyl bằng cách thuỷ phân hoặc bởi các điều kiện sinh lý. Nhóm liên quan đến việc hình thành các tiền dược chất này được mô tả trong Prog. Med., tập 5, các trang 2157-2161, 1985. Cụ thể hơn, tiền dược chất có thể là như được đề cập dưới đây.

(1) Khi nhóm amino có mặt trong hợp chất, hợp chất có nhóm amino được axyl hóa, alkyl hoá hoặc phosphoryl hoá (ví dụ, hợp chất có nhóm amino được eicosanoyl hoá, alanyl hoá, pentylaminocarbonyl hoá, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hoá, tetrahydrofuranyl hoá, pyrolidyl metyl hoá, pivaloyloxymetyl hoá hoặc tert-butyl hoá) hoặc tương tự có thể được đề cập.

(2) Khi nhóm hydroxyl có mặt trong hợp chất, hợp chất có nhóm hydroxyl được axyl hoá, alkyl hoá, phosphoryl hoá hoặc borat hoá (ví dụ, hợp chất có nhóm hydroxyl được axetyl hoá, palmitoyl hoá, propanoyl hoá, pivaloyl hoá, sucxinyl hoá, fumaryl hoá, alanyl hoá hoặc dimetylaminometylcarbonyl hoá) hoặc tương tự có thể được đề cập.

(3) Khi nhóm carboxyl có mặt trong hợp chất, hợp chất có nhóm carboxyl được este hoá hoặc amit hoá (ví dụ, hợp chất có nhóm carboxyl được etyl-este hoá, phenyl-este hoá, carboxymetyl- este hoá, dimetylaminometyl- este hoá, pivaloyloxymetyl-este hoá, etoxycarbonyloxyetyl- este hoá, amit hoá hoặc metylamit hoá) hoặc tương tự có thể được đề cập.

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, trị số phân tích bột nhiễu xạ tia X là trị số thu được bằng cách sử dụng tia Cu-Kα. Khi tia X khác với tia Cu-Kα được sử dụng, 2θ(°) thay đổi theo công thức $2d\sin\theta = n\lambda$, trong đó d là khoảng cách giữa hai bề mặt, n là một số nguyên, và λ là độ dài bước sóng của tia X. Tuy nhiên, đây chỉ là những đại diện của tinh thể theo sáng chế theo các phương pháp biểu hiện hầu như tương đương khác, và được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tinh thể có thể dễ dàng hiểu được. Ngoài ra, cường độ tương đối của các đỉnh cực đại biểu thị bằng các biểu đồ có thể thay đổi phụ thuộc vào, ví dụ, độ tinh thể hóa hoặc phương pháp điều chế mẫu. 2θ(°) không có thay đổi đáng kể, nhưng có thể thay đổi trong phạm vi sai số (thông thường, phạm vi ±0,2°) mà được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tinh thể. Ở đỉnh cực đại đặc trưng của bột nhiễu xạ tia X được thể hiện bằng Góc 2θ, thuật ngữ "khoảng" biểu thị ±0,2°, và theo một phương án khác, ±0,1°.

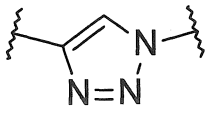
Trị số phân tích bột nhiễu xạ tia X không cần được diễn giải chặt chẽ, vì, do bản chất của dữ liệu, hằng số mạng tinh thể và mô hình tổng thể là quan trọng để xác định tính đồng nhất của tinh thể, và cường độ tương đối có thể thay đổi đến một mức độ nào đó phụ thuộc vào hướng tăng trưởng tinh thể, cỡ hạt, và các điều kiện đo.

Phương pháp điều chế

Dưới đây phương pháp điều chế sẽ được mô tả. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở những phương pháp này.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J trong hợp chất có công thức chung (1) là 1,2,3-triazol dưới đây:

[Công thức 30]

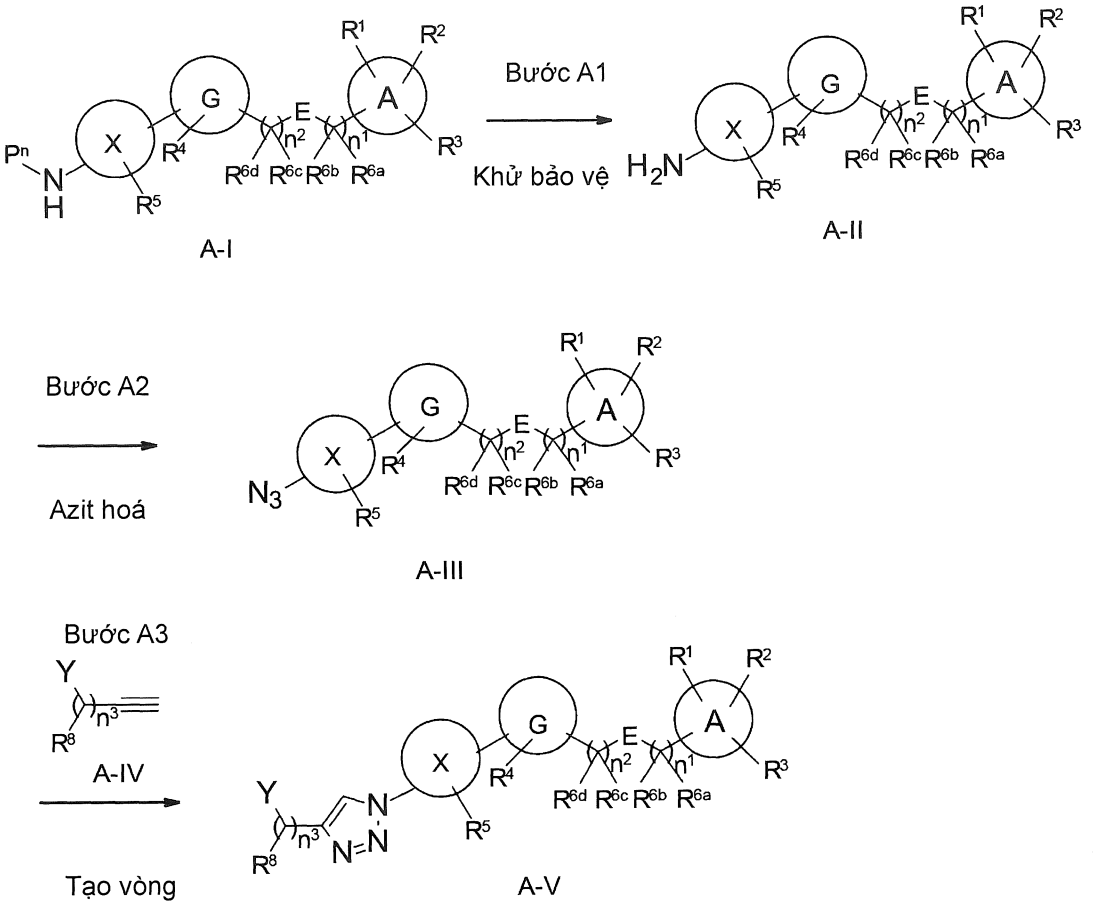


hợp chất (A-V) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, sử dụng phương pháp A dưới đây.

Phương pháp A

Phương pháp A là phương pháp điều chế hợp chất (A-V) theo sáng chế

[Công thức 31]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^n biểu thị nhóm bảo vệ amino.

(Bước A1) Bước khử bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (A-II) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino khỏi hợp chất (A-I). Ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm tert-butoxycarbonyl, hợp chất (A-II) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (A-I) trong dung môi và bổ sung axit. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Các ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit trifloaxetic và axit clohydric.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, cloform, metanol, etyl axetat, và 1,4-dioxan, và hỗn hợp các chất này.

(Bước A2) Bước chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit

Đây là bước chuyển hoá nhóm amino của hợp chất (A-II) thành nhóm azit. Hợp chất (A-III) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (A-II) trong dung môi và cho phản ứng với tert-butyl nitrat để diazo hoá, và sau đó chuyển hoá nó thành nhóm azit bằng cách bổ sung trimetylsilylazit và axit trifloaxetic.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, axetonitril, diclometan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, metanol, etanol, axit axetic, và axit clohydric, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Bước này cũng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách khuấy 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat và trietylamin trong dung môi diclometan ở khoảng 0 đến 60°C trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước A3) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (A-V) bằng cách cho hợp chất (A-III) phản ứng với alkyn tương ứng (A-IV). Hợp chất (A-V) có thể thu được bằng cách hòa tan alkyn tương ứng (A-IV) và hợp chất (A-III) trong dung môi, và bổ sung diisopropyletylamin và đồng iodua ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm các amin bậc bốn như diisopropyletylamin và trietylamin.

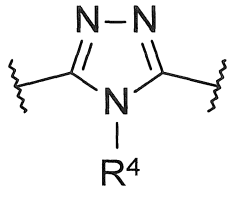
Các ví dụ về chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm đồng iodua và đồng sulfat.

Các ví dụ về phối tử được sử dụng bao gồm tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin và tris(benzimidazol)amin.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ức chế phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, metanol, etanol, rượu tert-butyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, axeton, diclometan, N,N-dimetylformamit, toluen, và hỗn hợp các chất này.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol dưới đây:

[Công thức 32]



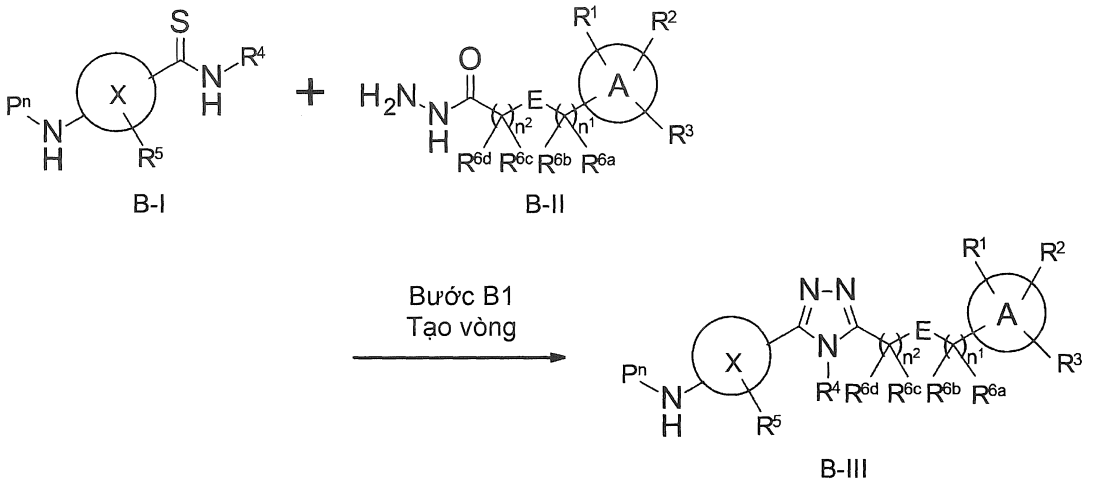
trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên,

hợp chất tương đương với hợp chất (A-I) mà được sử dụng trong Phương pháp A có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp B dưới đây.

Phương pháp B

Phương pháp B là phương pháp điều chế hợp chất (B-III) (tương đương với hợp chất (A-I) mà được sử dụng trong Phương pháp A).

[Công thức 33]



trong đó các các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^n biểu thị nhóm bảo vệ amino.

(Bước B1) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (B-III) bằng cách cho hợp chất (B-I) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hóa nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (B-II).

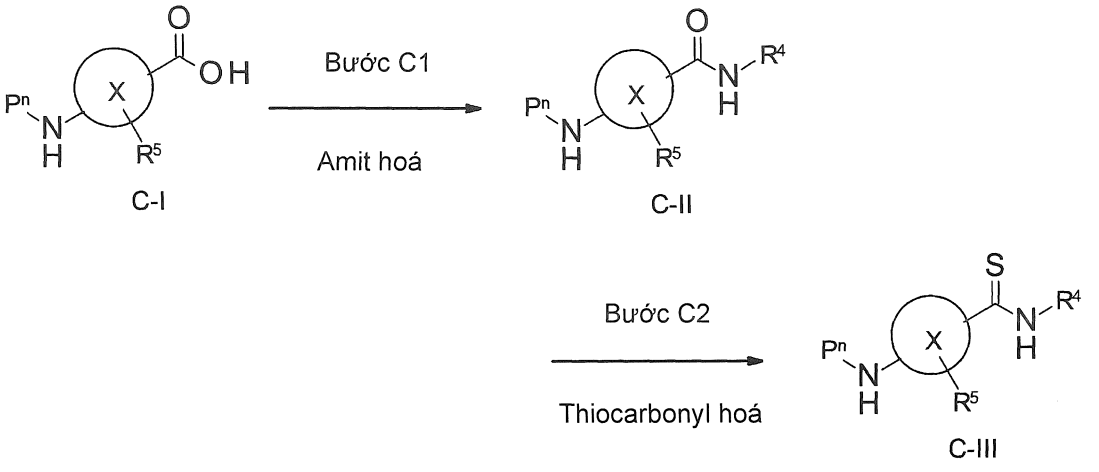
Dung môi được sử dụng trong phản ứng giữa hợp chất (B-I) và metyl iodua là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran và 1,4-dioxan. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Ngoài ra, dung môi được sử dụng trong phản ứng giữa thioimidat và hợp chất (B-II) là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran và 1,4-dioxan. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Phương pháp C

Phương pháp C là phương pháp điều chế hợp chất (C-III) (tương đương với hợp chất (B-I) mà được sử dụng trong Phương pháp B).

[Công thức 34]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên.

(Bước C1) Bước tạo amit bằng cách ngưng tụ

Đây là bước (i) điều chế hợp chất (C-II) bằng cách hoạt hoá axit carboxylic (C-I), có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, dưới dạng axit clorua, và cho axit clorua này phản ứng với amin tương ứng, hoặc (ii) điều chế hợp chất (C-II) bằng cách cho axit carboxylic (C-I) phản ứng với amin tương ứng dưới sự có mặt của chất làm ngưng tụ.

Trong trường hợp (i), hợp chất (C-II) có thể thu được, ví dụ, bằng cách bổ sung oxalyl clorua và một lượng nhỏ dimetylformamit vào dung dịch axit carboxylic (C-I) trong diclometan ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng, để yên một lúc, và sau đó bổ sung amin tương ứng và bazơ như pyridin ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Trong trường hợp (ii), hợp chất (C-II) có thể thu được, ví dụ, bằng cách bổ sung bazơ và chất làm ngưng tụ vào dung dịch axit carboxylic (C-I) và amin tương ứng trong dimetylformamit hoặc diclometan. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm các amin bậc bốn như diisopropyletylamin.

Các ví dụ về chất làm ngưng tụ được sử dụng bao gồm 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM), N,N,N',N'-tetrametyl-O-(benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HBTU), hexaflophosphat O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni (HATU), và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDCI).

(Bước C2) Bước thiocarbonyl hóa

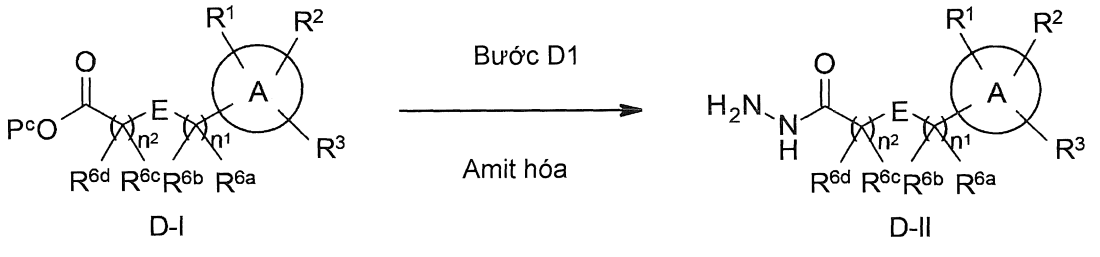
Đây là bước thu được hợp chất (C-III) bằng cách cho hợp chất (C-II) phản ứng với chất lưu huỳnh hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp D

Phương pháp D là phương pháp điều chế hợp chất (D-II) (tương đương với hợp chất (B-II) mà được sử dụng trong Phương pháp B).

[Công thức 35]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^C biểu thị nhóm bảo vệ carboxyl.

(Bước D1) Bước tạo hydrazit

Đây là bước điều chế hợp chất (D-II) bằng cách gia nhiệt hợp chất (D-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, với hydrazin trong dung môi.

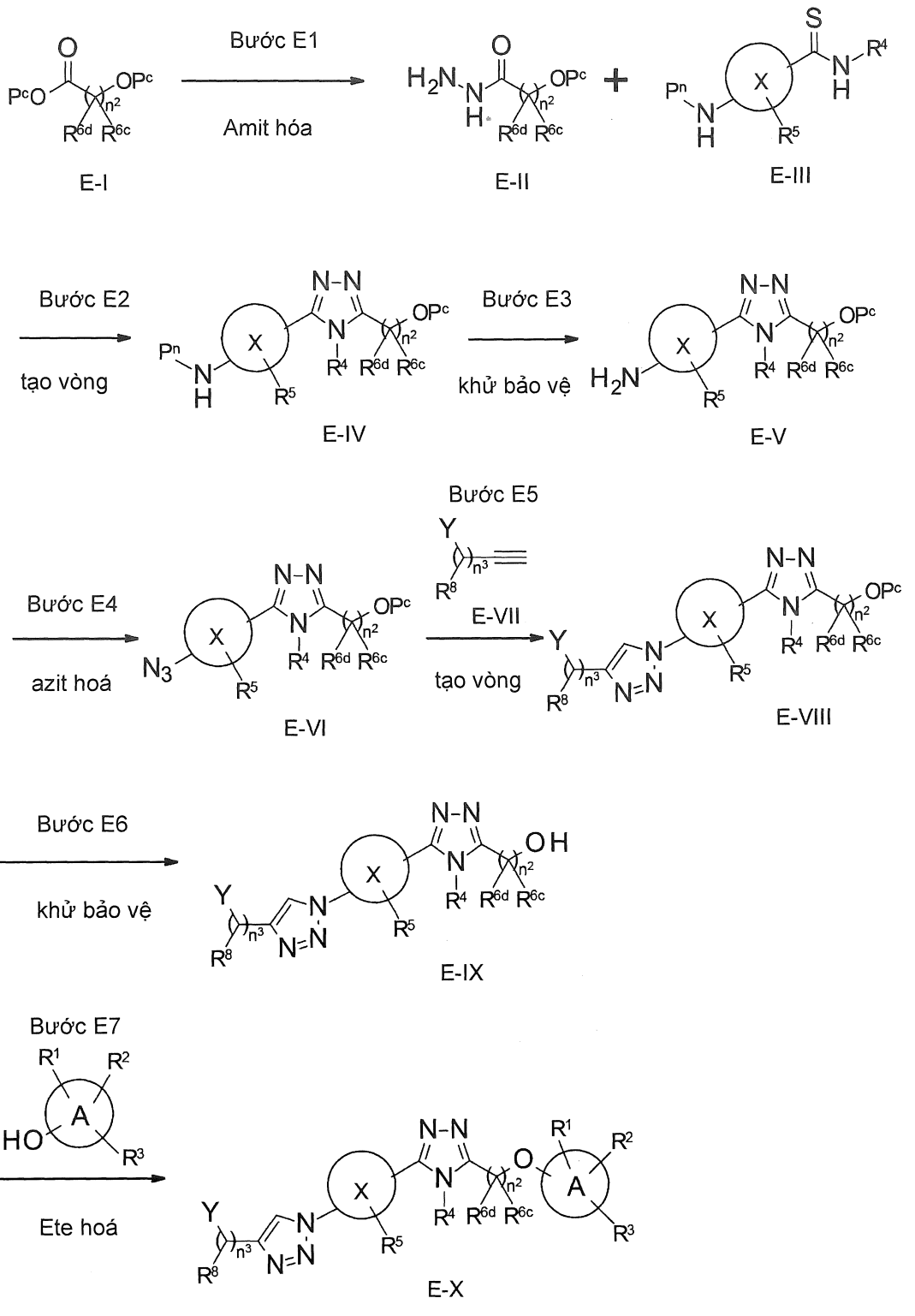
Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, nước, và hỗn hợp các

chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp E

Phương pháp E là phương pháp điều chế hợp chất (E-X) (tương đương với hợp chất (A-V) theo Phương pháp A) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G trong hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 36]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^c biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl hoặc nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl. P^n biểu thị nhóm bảo vệ amino.

(Bước E1) Bước tạo hydrazit

Đây là bước điều chế hợp chất (E-II) từ hợp chất (E-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, dưới các điều kiện giống như ở Bước D1 của Phương pháp D.

(Bước E2) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (E-IV) từ hợp chất (E-II) và hợp chất (E-III) (tương đương với (C-III) theo Phương pháp C) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

(Bước E3) Bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (E-V) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino từ hợp chất (E-IV) dưới các điều kiện giống như ở Bước A1 của Phương pháp A.

(Bước E4) Bước chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit

Đây là bước thu được hợp chất (E-VI) từ hợp chất (E-V) bằng cách chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit dưới các điều kiện giống như ở Bước A2 của Phương pháp A.

(Bước E5) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (E-VIII) từ hợp chất (E-VI) bằng cách cho hợp chất (E-VI) phản ứng với alkyn tương ứng (E-VII) dưới các điều kiện giống như ở Bước A3 của Phương pháp A.

(Bước E6) Đây là bước thu được hợp chất (E-IX) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm hydroxy từ hợp chất (E-VIII). Ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm tert-butyldiphenylsilyl, hợp chất (E-IX) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (E-VIII) trong dung môi và bổ sung tetra-n-butylamoni florua. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Các ví dụ về thuốc thử được sử dụng bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit flohydric, axit p-toluensulfonic (PTSA), axit axetic, axit trifloaxetic, tetra-n-butylamoni florua, kali florua, xeri florua, hydro florua, và hydro florua-pyridin.

Dung môi là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, axetonitril, nước, và hỗn hợp các chất này.

(Bước E7) Bước ete hoá bằng phản ứng Mitsunobu

Đây là bước thu được hợp chất (E-X) từ hợp chất (E-IX) bằng cách sử dụng rượu tương ứng dưới sự có mặt của xyanometyltributylphosphoran.

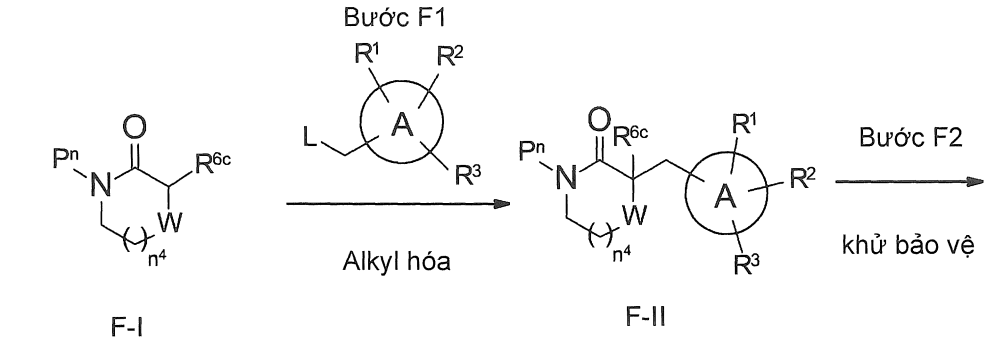
Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, toluen và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

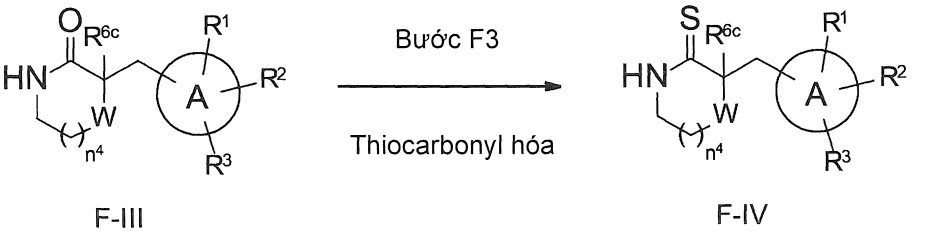
Ngoài ra, ở bước này, hợp chất (E-X) có thể thu được từ hợp chất (E-IX) bằng việc sử dụng rượu tương ứng dưới sự có mặt của phosphin và azodicarboxylat hoặc diazodicarboxamit. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

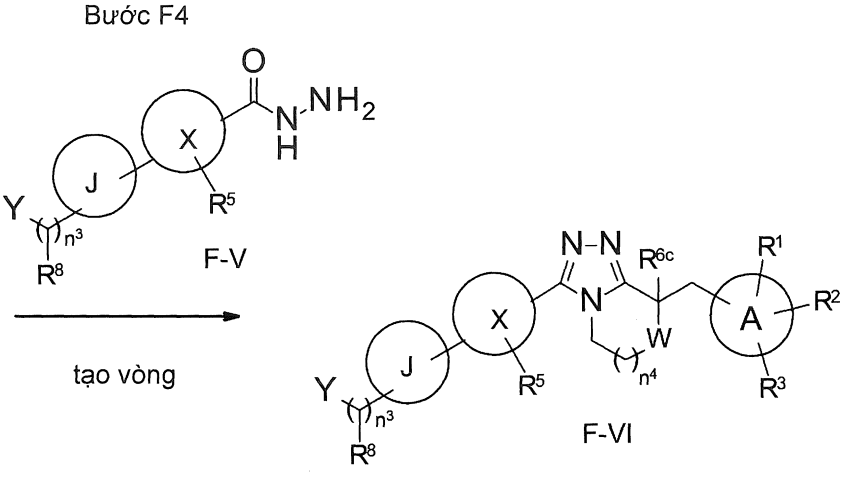
Phương pháp F

Phương pháp F là phương pháp điều chế hợp chất (F-VI) theo sáng chế

[Công thức 37]







trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. L biểu thị nhóm rời chuyển. W biểu thị, mỗi trong số chúng độc lập là $-CH_2-$, -O-, hoặc -NMe-.

(Bước F1) Bước alkyl hóa

Đây là bước điều chế hợp chất (F-II) từ hợp chất (F-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, sử dụng alkyl halogenua trong dung môi dưới sự có mặt của thuốc thử organoliti.

Các ví dụ về thuốc thử organoliti bao gồm n-butylliti, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, và lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperidin.

Dung môi là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, toluen, n-hexan, và hỗn hợp các chất này.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 100°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ.

(Bước F2) Bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (F-III) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino từ hợp chất (F-II). Khi nhóm bảo vệ là nhóm p-metoxybenzyl, hợp chất (F-III) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (F-II) trong axit và gia nhiệt.

Các ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit trifloaxetic và axit clohydric.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, cloform, metanol, etyl axetat, 1,4-dioxan và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 100 đến 150°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ.

(Bước F3) Bước thiocarbonyl hoá

Đây là bước thu được hợp chất (F-IV) bằng cách cho hợp chất (F-III) phản ứng với chất lưu huỳnh hóa như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

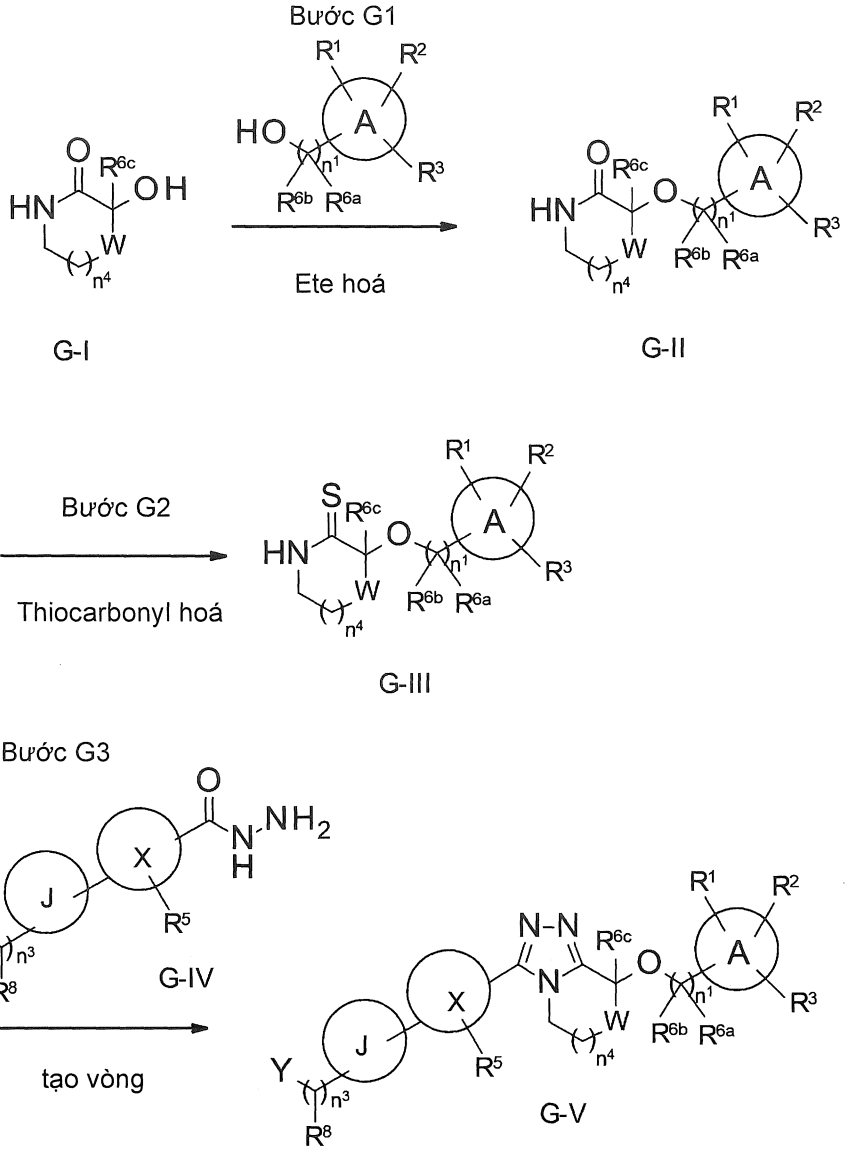
(Bước F4) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (F-VI) bằng cách cho hợp chất (F-IV) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (F-V) tương ứng dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

Phương pháp G

Phương phápg là phương pháp điều chế hợp chất (G-V) theo sáng chế.

[Công thức 38]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. W biểu thị, mỗi trong số chúng độc lập là -CH_2-, -O-, hoặc -NMe-.

(Bước G1) Bước ete hoá bằng phản ứng Mitsunobu

Đây là bước điều chế hợp chất (G-II) từ hợp chất (G-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, dưới các điều kiện giống như ở Bước E7 của Phương pháp E.

(Bước G2) Bước thiocarbonyl hoá

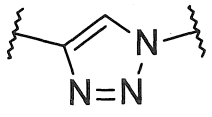
Đây là bước thu được hợp chất (G-III) bằng cách cho hợp chất (G-II) phản ứng với chất lưu huỳnh hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

(Bước G3) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (G-V) bằng cách cho hợp chất (G-III) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (G-IV) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là 1,2,3-triazol dưới đây:

[Công thức 39]

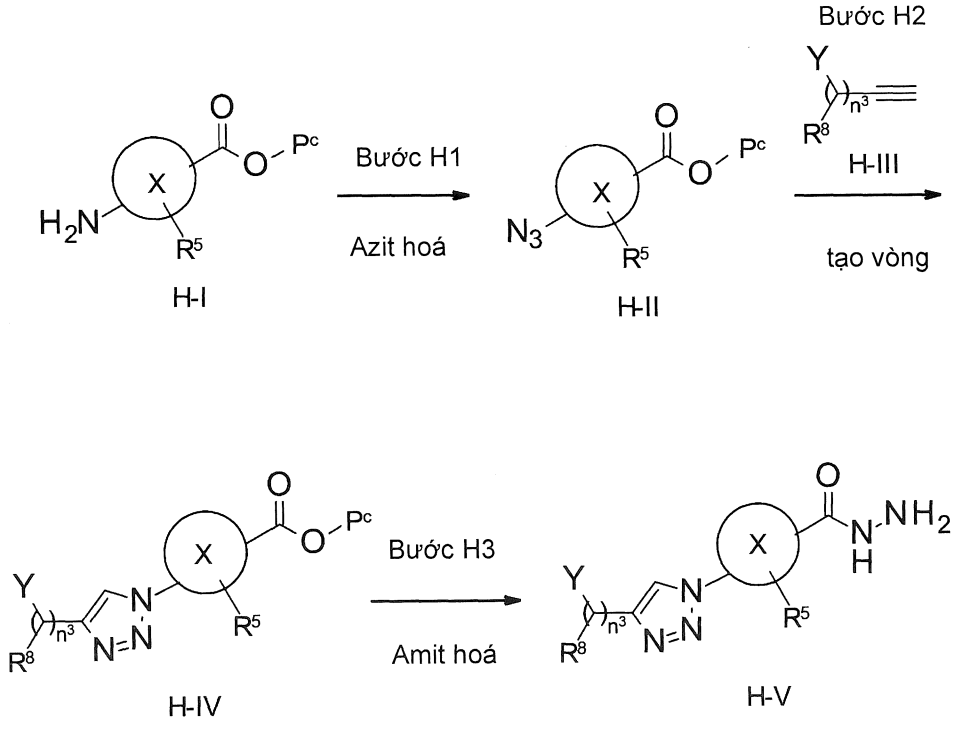


hợp chất (F-V) mà được sử dụng trong Phương pháp F hoặc hợp chất (G-IV) mà được sử dụng trong Phương pháp có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp H dưới đây.

Phương pháp H

Phương pháp H là phương pháp điều chế hợp chất (H-V) (tương đương với hợp chất (F-V) mà được sử dụng trong Phương pháp F hoặc hợp chất (G-IV) mà được sử dụng trong Phương pháp G).

[Công thức 40]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^c biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl hoặc nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl.

(Bước H1) Bước chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit

Đây là bước thu được hợp chất (H-II) từ hợp chất (H-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, bằng cách chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit dưới các điều kiện giống như ở Bước A2 của Phương pháp A.

(Bước H2) Bước tạo vòng triazol

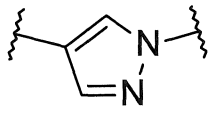
Đây là bước điều chế hợp chất (H-IV) từ hợp chất (H-II) bằng cách cho hợp chất (H-II) phản ứng với alkyne tương ứng (H-III) dưới các điều kiện giống như ở Bước A3 của Phương pháp A.

(Bước H3) Bước tạo hydrazit

Đây là bước điều chế hợp chất (H-V) từ hợp chất (H-IV) dưới các điều kiện giống như ở Bước D1 của Phương pháp D.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J trong hợp chất theo sáng chế là pyrazol dưới đây:

[Công thức 41]

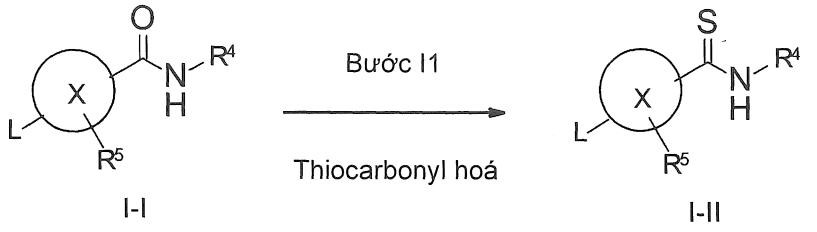


hợp chất (I-VI) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp I dưới đây.

Phương pháp I

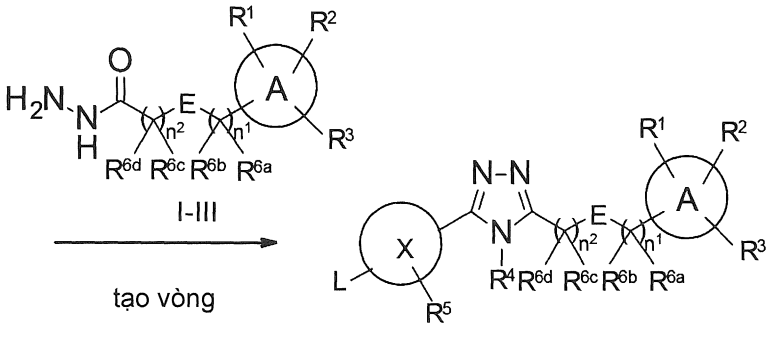
Phương pháp I là phương pháp điều chế hợp chất (I-VI) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 42]

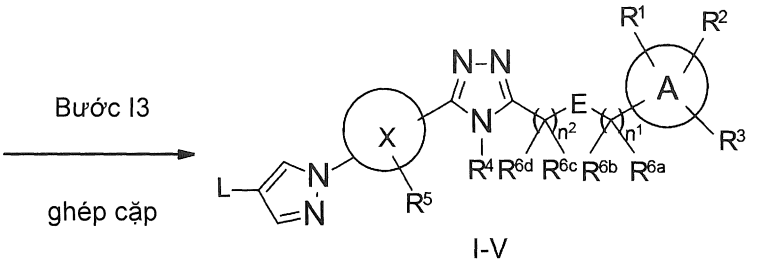


I-I I-II

Bước I2

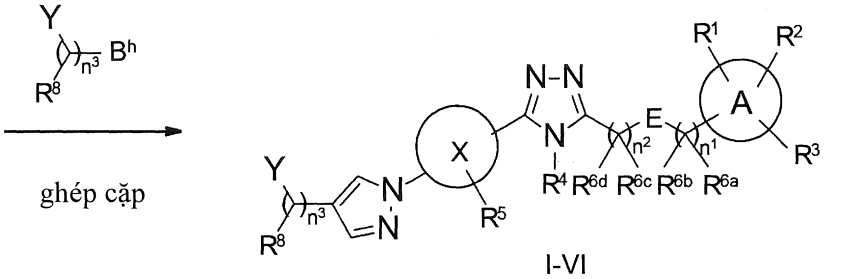


I-III I-IV



I-V

Bước I4



I-VI

trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. L biểu thị nhóm rời chuyển. B^h biểu thị axit bonic hoặc pinacol este của axit bonic.

(Bước I1) Bước thiocarbonyl hoá

Đây là bước thu được hợp chất (I-II) bằng cách cho hợp chất (I-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với chất lưu huỳnh hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

(Bước I2) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (I-IV) bằng cách cho hợp chất (I-II) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (I-III) (tương đương với hợp chất (D-II) được điều chế theo Phương pháp D) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

(Bước I3) Bước phản ứng ghép cặp sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước thu được hợp chất (I-V) bằng cách cho hợp chất (I-IV) phản ứng với pyrazol sử dụng kim loại chuyển tiếp ở dạng chất xúc tác dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng bao gồm đồng iodua, đồng clorua, và đồng axetat.

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, kali phosphat và natri phosphat.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, nước, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, toluen và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 200°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước I4) Bước phản ứng ghép cặp sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước thu được hợp chất (I-VI) từ hợp chất (I-V) bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi và axit bonic tương ứng hoặc pinacol este của axit bonic dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được sử dụng bao gồm tetrakis (triphenylphosphin)paladi, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, paladi axetat, axetylaxeton paladi và bis(triphenylphosphin)paladi diclorua.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), kali

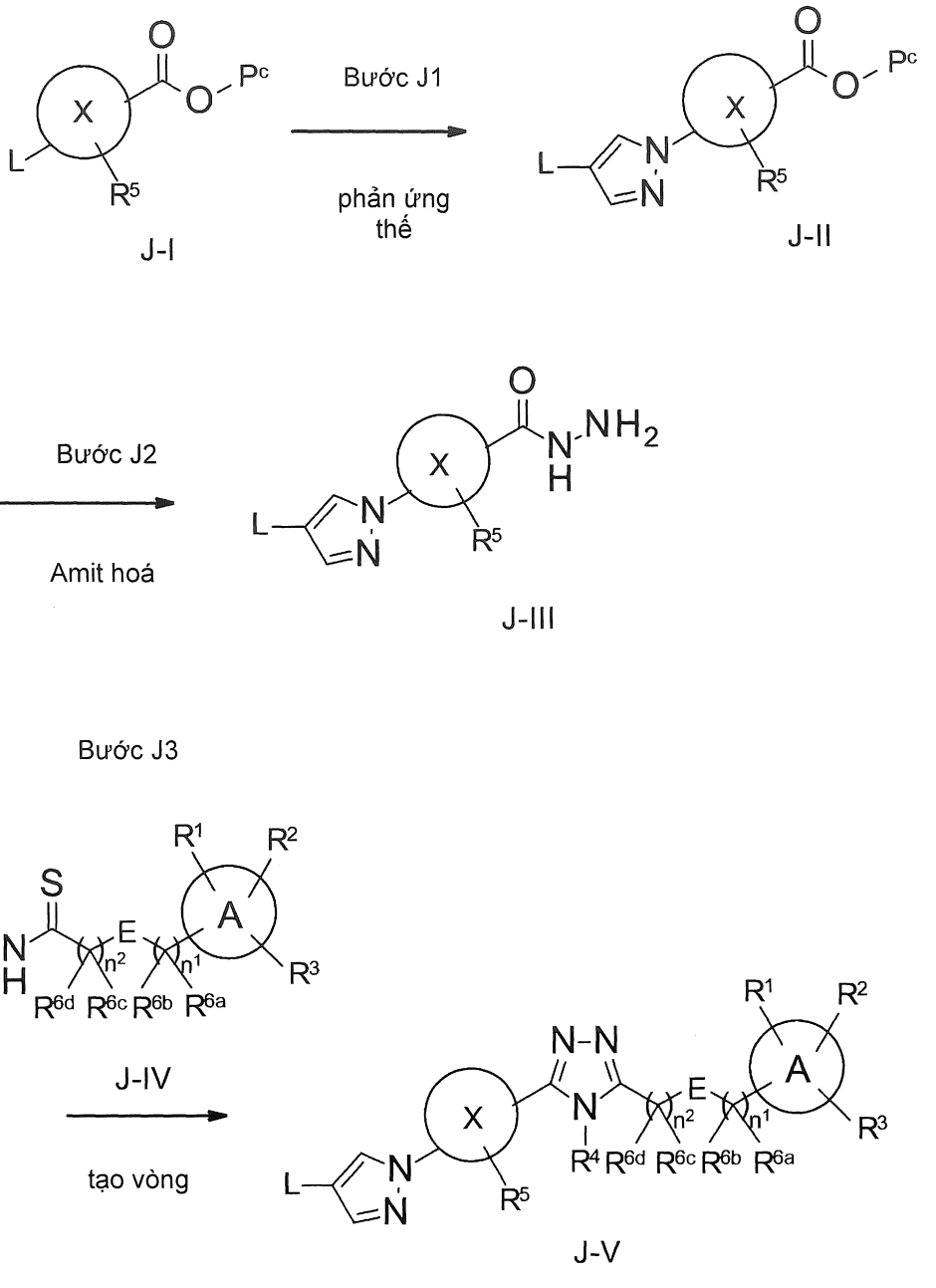
hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, kali phosphat và natri phosphat.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, nước, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, toluen và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Phương pháp J

Phương pháp J là phương pháp điều chế hợp chất (J-V) (tương đương với hợp chất (I-V) mà được sử dụng trong Phương pháp I).

[Công thức 43]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^C biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl. L biểu thị nhóm rời chuyển.

(Bước J1) Bước kết hợp vòng pyrazol bằng phản ứng thế

Đây là bước thu được hợp chất (J-II) bằng cách cho hợp chất (J-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với pyrazol tương ứng dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), kali

hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, kali phosphat và natri phosphat.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, nước, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, toluen, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

(Bước J2) Bước tạo hydrazit

Đây là bước điều chế hợp chất (J-III) từ hợp chất (J-II) dưới các điều kiện giống như ở Bước D1 của Phương pháp D.

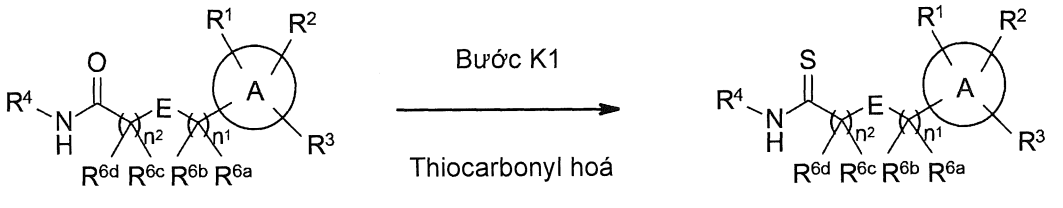
(Bước J3) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (J-V) bằng cách cho hợp chất (J-IV) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (J-III) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

Phương pháp K

Phương pháp K là phương pháp điều chế hợp chất (K-II) (tương đương với hợp chất (J-IV) mà được sử dụng trong Phương pháp J).

[Công thức 44]



K-I K-II

trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên.

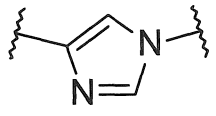
(Bước K1) Bước thiocarbonyl hoá

Đây là bước thu được hợp chất (K-II) bằng cách cho hợp chất (K-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với chất lưu huỳnh

hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là imidazole dưới đây:

[Công thức 45]

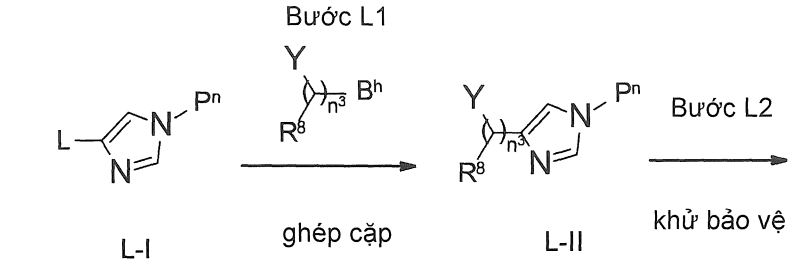


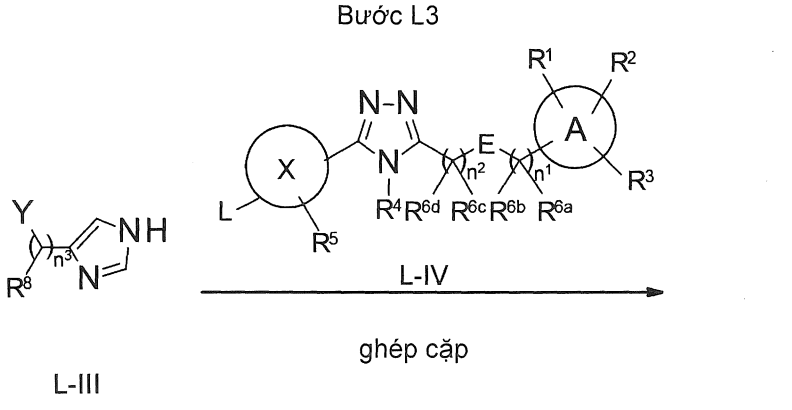
Hợp chất (L-V) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp L dưới đây.

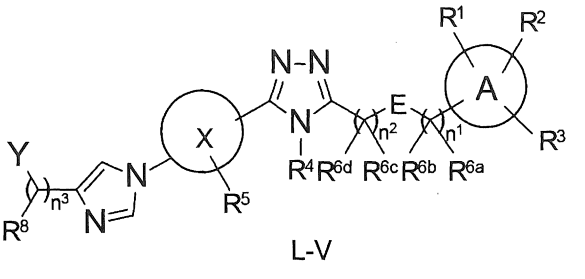
Phương pháp L

Phương pháp L là phương pháp điều chế hợp chất (L-V) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 46]







trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^n biểu thị nhóm bảo vệ amino. L biểu thị nhóm rời chuyển. B^h biểu thị axit bonic hoặc pinacol este của axit bonic.

(Bước L1) Bước phản ứng ghép cặp sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước thu được hợp chất (L-II) từ hợp chất (L-1) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi và axit bonic tương ứng hoặc pinacol este của axit bonic dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước I4 của Phương pháp I.

(Bước L2) Bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (L-III) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino từ hợp chất (L-II). Khi nhóm bảo vệ là nhóm dimetylaminosulfonyl, hợp chất (L-III) có thể thu được bằng cách bổ sung axit vào hợp chất (L-II).

Các ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit clohydric đậm đặc.

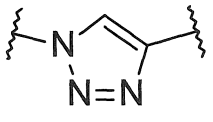
Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, cloform, metanol, etyl axetat, 1,4-dioxan và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 15 phút đến 12 giờ.

(Bước L3) Bước phản ứng ghép cặp sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước thu được hợp chất (L-V) bằng cách cho hợp chất (L-III) phản ứng với hợp chất (L-IV) (tương đương với hợp chất (I-IV) mà được điều chế theo Phương pháp I) sử dụng kim loại chuyển tiếp như đồng ở dạng chất xúc tác dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước I3 của Phương pháp I.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là 1,2,3-triazol dưới đây:

[Công thức 47]

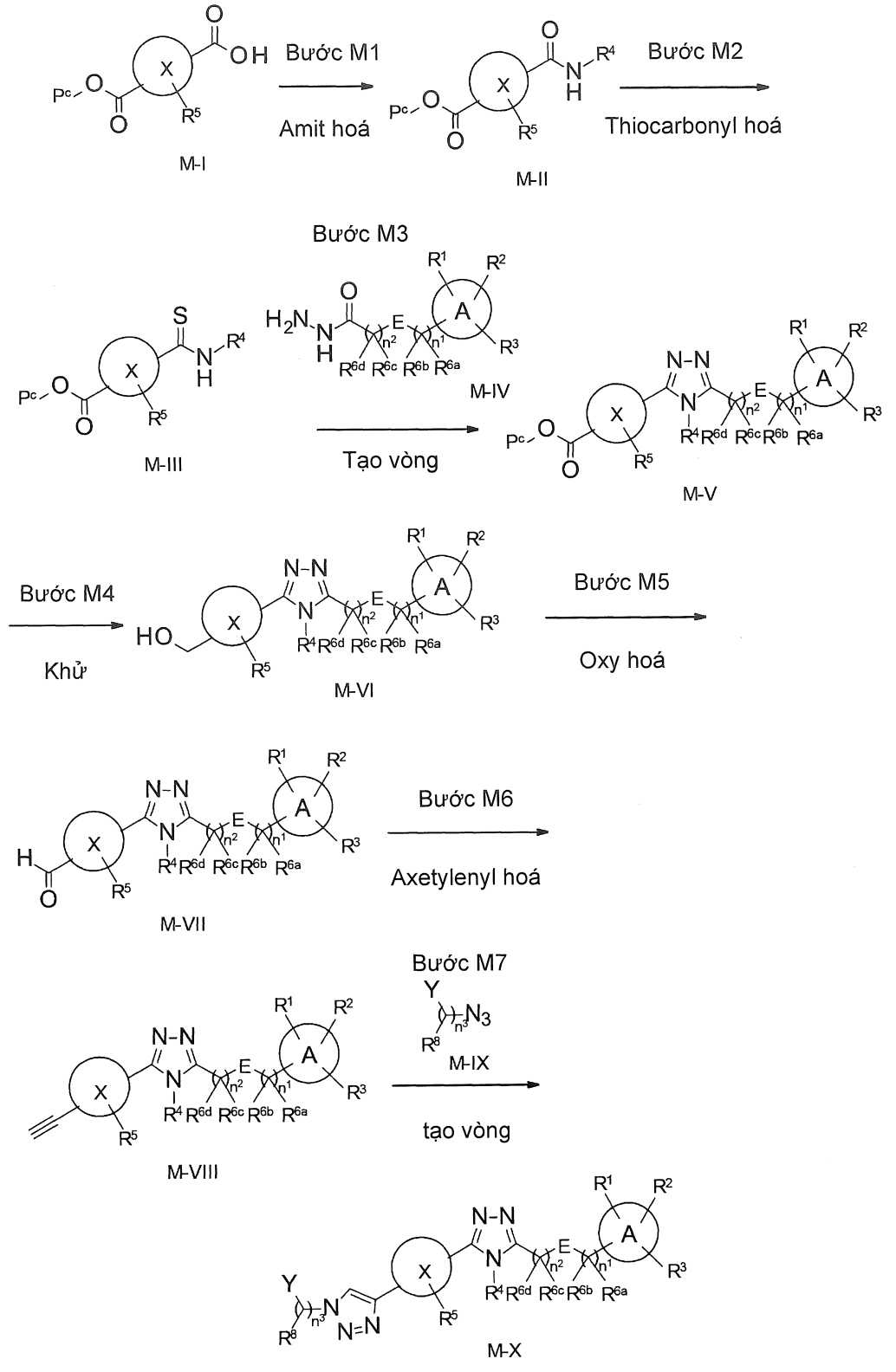


hợp chất (M-X) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp M dưới đây.

Phương pháp M

Phương pháp M là phương pháp điều chế hợp chất (M-X) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 48]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^C biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl.

(Bước M1) Bước tạo amit bằng ngưng tụ

Đây là bước điều chế hợp chất (M-II) từ hợp chất (M-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, và amin tương ứng dưới các điều kiện giống như ở Bước C1 của Phương pháp C.

(Bước M2) Bước thiocarbonyl hoá

Đây là bước thu được hợp chất (M-III) bằng cách cho hợp chất (M-II) phản ứng với chất lưu huỳnh hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

(Bước M3) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (M-V) bằng cách cho hợp chất (M-III) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (M-IV) (tương đương với hợp chất (D-II) mà được sử dụng trong Phương pháp D) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

(Bước M4) Bước khử este để tạo thành rượu

Đây là bước điều chế hợp chất (M-VI) bằng cách cho hợp chất (M-V) phản ứng với chất khử trong dung môi.

Các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm lithi nhôm hydrua (LAH) và diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL).

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm toluen, dietyl ete, và tetrahydrofuran, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước M5) Bước oxy hoá rượu để tạo thành aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (M-VII) bằng cách cho hợp chất (M-VI) phản ứng với chất oxy hoá trong dung môi.

Các ví dụ về chất oxy hoá được sử dụng bao gồm mangan dioxit, kali permanganat, pyridini clocromat (PCC), pyridini dicromat (PDC), thuốc thử Dess-Martin, gốc 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl (TEMPO), 2-azaadamantan-N-oxyl (AZADO), và tetrapropylamoni perrutenat (TPAP).

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, toluen, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, axeton, N,N-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước M6) Bước tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành alkyn

Đây là bước điều chế hợp chất (M-VIII) bằng cách cho hợp chất (M-VII) phản ứng với hợp chất α-diazophosphonat dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về hợp chất α-diazophosphonat bao gồm dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (thuốc thử Ohira-Bestmann).

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, và natri cacbonat.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, dietyl ete, tetrahydrofuran, và axetonitril, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

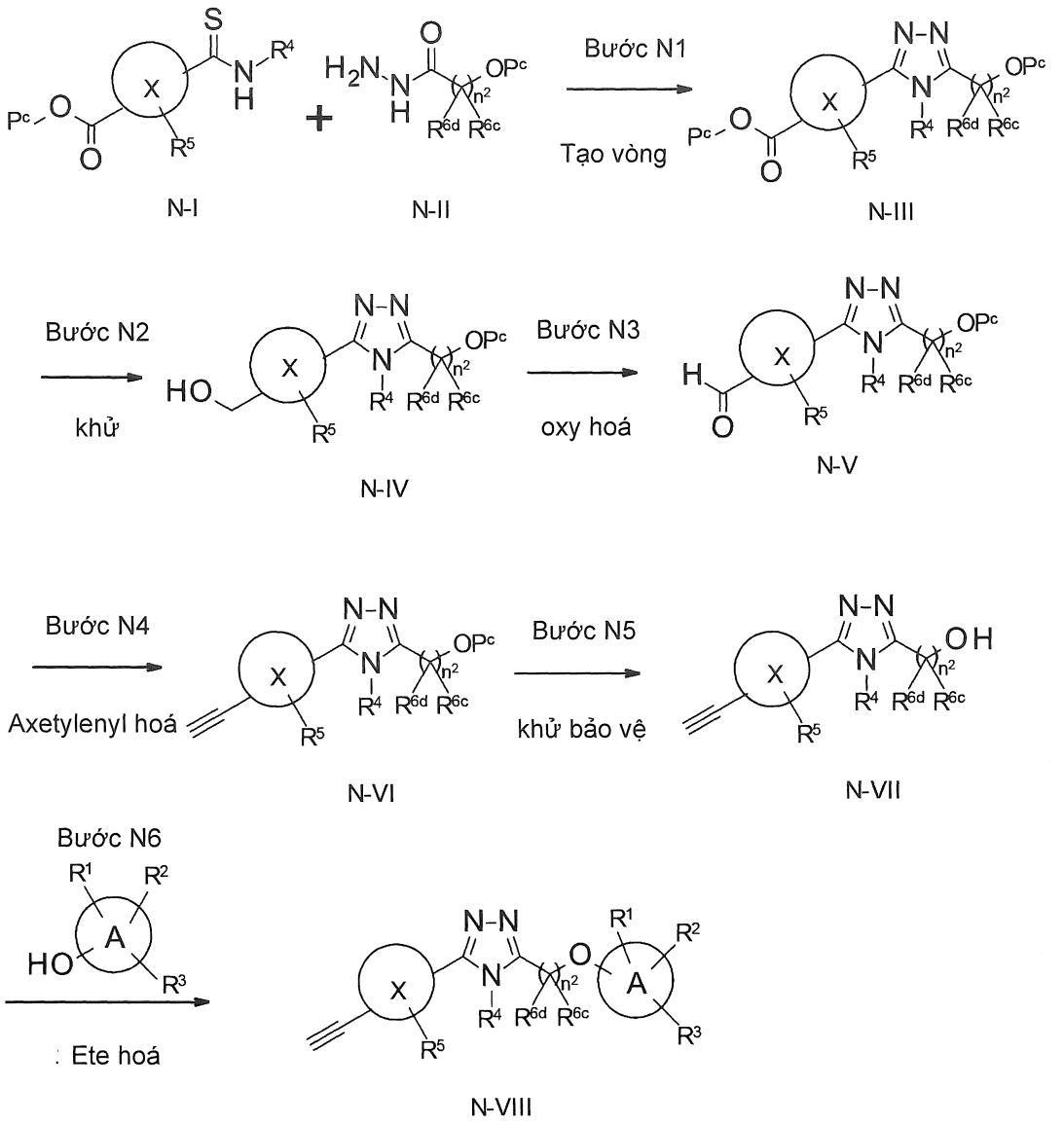
(Bước M7) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (M-X) bằng cách cho hợp chất (M-VIII) phản ứng với azit tương ứng (M-IX) dưới các điều kiện giống như ở Bước A3 của Phương pháp A.

Phương pháp N

Phương pháp N là phương pháp điều chế hợp chất (N-VIII) (tương đương với hợp chất (M-VIII) mà được sử dụng trong Phương pháp M).

[Công thức 49]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P^c biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl hoặc nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl.

(Bước N1) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (N-III) bằng cách cho hợp chất (N-I) (tương đương với hợp chất (M-III) mà được sử dụng trong Phương pháp M) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (N-II) (tương đương với hợp chất (E-II) mà được sử dụng trong Phương pháp E) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

(Bước N2) Bước khử este để tạo thành rượu

Đây là bước điều chế hợp chất (N-IV) bằng cách cho hợp chất (N-III) phản ứng với chất khử trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước M4 của Phương pháp M.

(Bước N3) Bước oxy hoá rượu để tạo thành aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (N-V) bằng cách cho hợp chất (N-IV) phản ứng với chất làm oxy hoá trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước M5 của Phương pháp M.

(Bước N4) Bước làm tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành alkyn

Đây là bước điều chế hợp chất (N-VI) bằng cách cho hợp chất (N-V) phản ứng với hợp chất α-diazophosphonat dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước M6 của Phương pháp M.

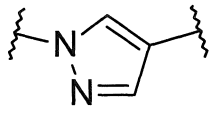
(Bước N5) Đây là bước thu được hợp chất (N-VII) bằng cách khử bảo vệ nhóm hydroxyl của hợp chất (N-VI) dưới các điều kiện giống như ở Bước E6 của Phương pháp E.

(Bước N6) Bước ete hoá bằng phản ứng Mitsunobu

Đây là bước thu được hợp chất (N-VIII) bằng cách cho hợp chất (N-VII) phản ứng với rượu tương ứng dưới sự có mặt của xyanometylen tributylphosphoran dưới các điều kiện giống như ở Bước E7 của Phương pháp E.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là pyrazol dưới đây:

[Công thức 50]



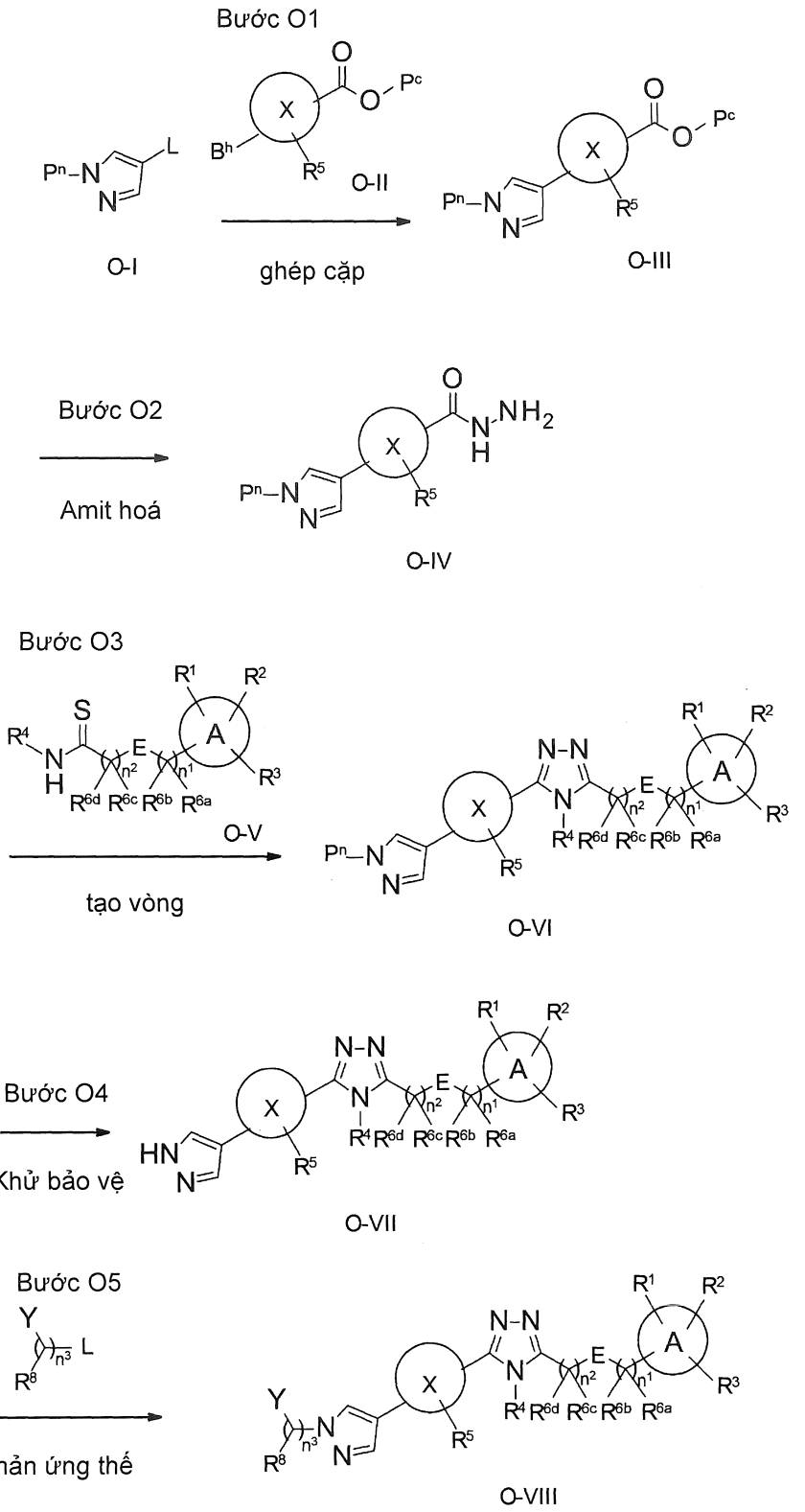
hợp chất (O-VIII) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng dưới đây Phương pháp O.

[Phương pháp O]

Phương pháp O là phương pháp điều chế hợp chất (O-VIII) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5

cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 51]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^c biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl hoặc nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl. P^n

biểu thị nhóm bảo vệ amino. L biểu thị nhóm rời chuyển. B^h biểu thị axit bonic hoặc pinacol este của axit bonic.

(Bước O1) Bước phản ứng ghép cặp sử dụng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp

Đây là bước thu được hợp chất (O-III) từ hợp chất (O-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi và hợp chất (O-II) có axit bonic tương ứng hoặc pinacol este của axit bonic dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước I4 của Phương pháp I.

(Bước O2) Bước tạo hydrazit

Đây là bước điều chế hợp chất (O-IV) từ hợp chất (O-III) dưới các điều kiện giống như ở Bước D1 của Phương pháp D.

(Bước O3) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (O-VI) bằng cách cho hợp chất (O-V) (tương đương với hợp chất (K-II) mà được sử dụng trong Phương pháp K) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (O-IV) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

(Bước O4) Bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (O-VII) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ amino từ hợp chất (O-VI). Khi nhóm bảo vệ là nhóm tetrahydropyranyl, hợp chất (O-VII) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (O-VI) trong dung môi và bổ sung axit.

Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit p-toluensulfonic và pyridini p-toluensulfonat.

Các ví dụ về dung môi bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etyl axetat, nước, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

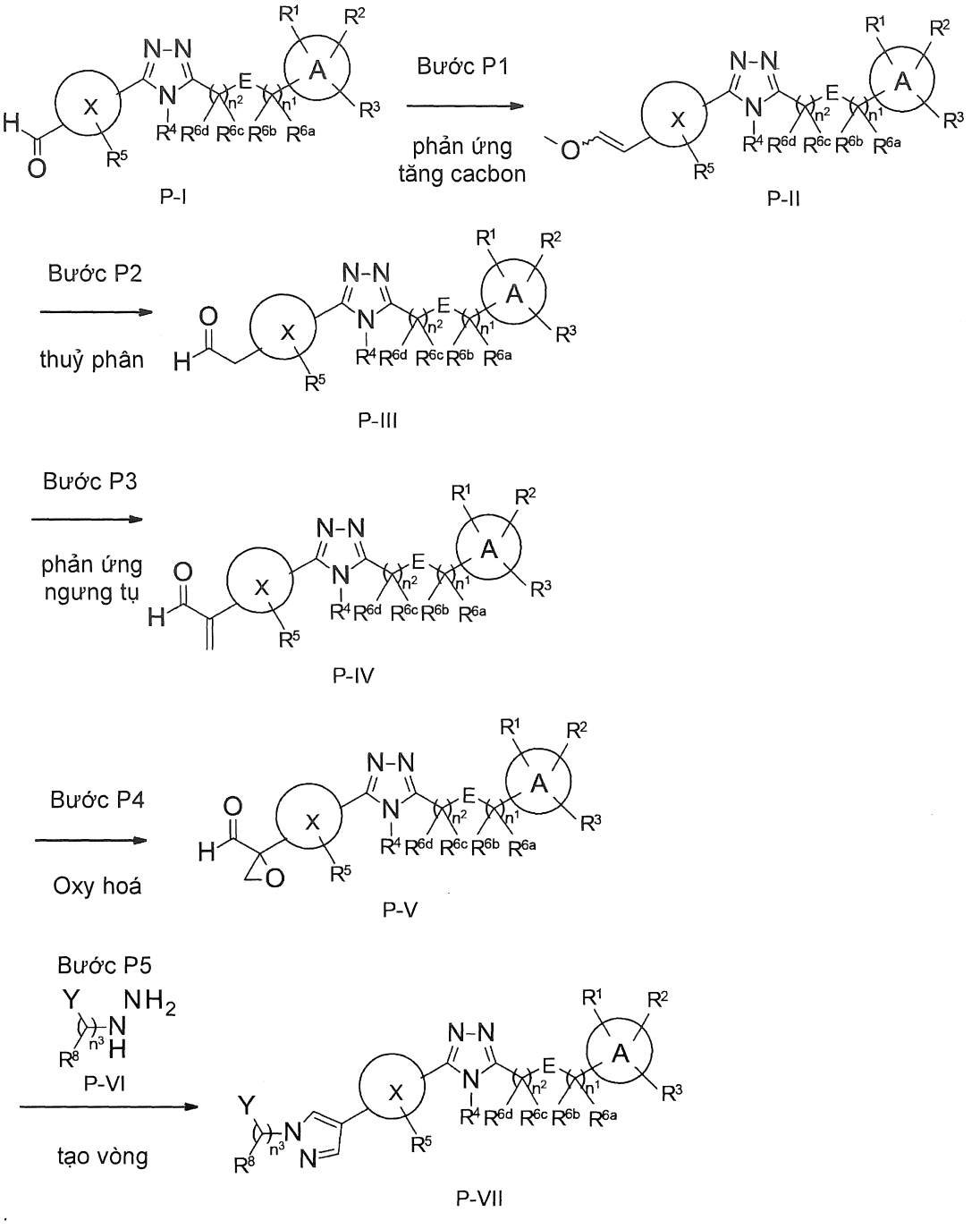
(Bước O5) Bước đưa vào phần tử thế bằng phản ứng thế

Đây là bước thu được hợp chất (O-VIII) bằng cách cho hợp chất (O-VII) phản ứng với hợp chất có nhóm rời chuyển tương ứng dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước J1 của Phương pháp J.

Phương pháp P

Phương pháp P là phương pháp điều chế hợp chất (P-VII) (tương đương với hợp chất (O-VIII) theo Phương pháp O) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 52]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. P-II biểu thị hỗn hợp E và Z chất đồng phân.

(Bước P1) Bước làm tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành enol ete

Đây là bước điều chế hợp chất (P-II) bằng cách cho hợp chất (P-I) (tương đương với hợp chất (M-VII) mà được sử dụng trong Phương pháp M) phản ứng với hợp chất phosphonat (như (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua) dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm natri metylat, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, natri bistrimetylsilylamit, và lithi bistrimetylsilylamit.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, toluen, hexan, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axit axetic, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

(Bước P2) Bước thuỷ phân enol ete để tạo thành aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (P-III) bằng cách thuỷ phân hợp chất (P-II) với một axit trong dung môi.

Các ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit percloric, axit p-toluensulfonic (PTSA), axit metansulfonic, axit axetic, và axit formic.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, axeton, metyl etyl keton, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, toluen, diclometan, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

(Bước P3) Bước tạo exometylen aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (P-IV) bằng cách cho hợp chất (P-III) phản ứng với aldehyt tương ứng (ví dụ, formaldehyt) dưới sự có mặt của chất xúc tác.

Các ví dụ về chất xúc tác được sử dụng bao gồm L-prolin, dimetylamin, dietylamin, dietanolamin, morpholin, piperidin, pyrolidin, pyrazol, và indol.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, etanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, toluen, diclometan, axit axetic, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 72 giờ.

(Bước P4) Bước oxy hoá exometylen để tạo thành epoxit

Đây là bước điều chế hợp chất (P-V) bằng cách cho hợp chất (P-IV) phản ứng với chất làm oxy hoá trong dung môi.

Các ví dụ về chất oxy hoá được sử dụng bao gồm axit peraxetic, axit trifloperaxetic, axit metacloperaxetic, axit hydro peroxit, benzoyl peroxit, tert-butyl hydroperoxit, tert-amyl hydroperoxit, và oxon.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, cloform, dietyl ete, toluen, xylen, axeton, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axit axetic và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 48 giờ.

(Bước P5) Bước tạo vòng pyrazol

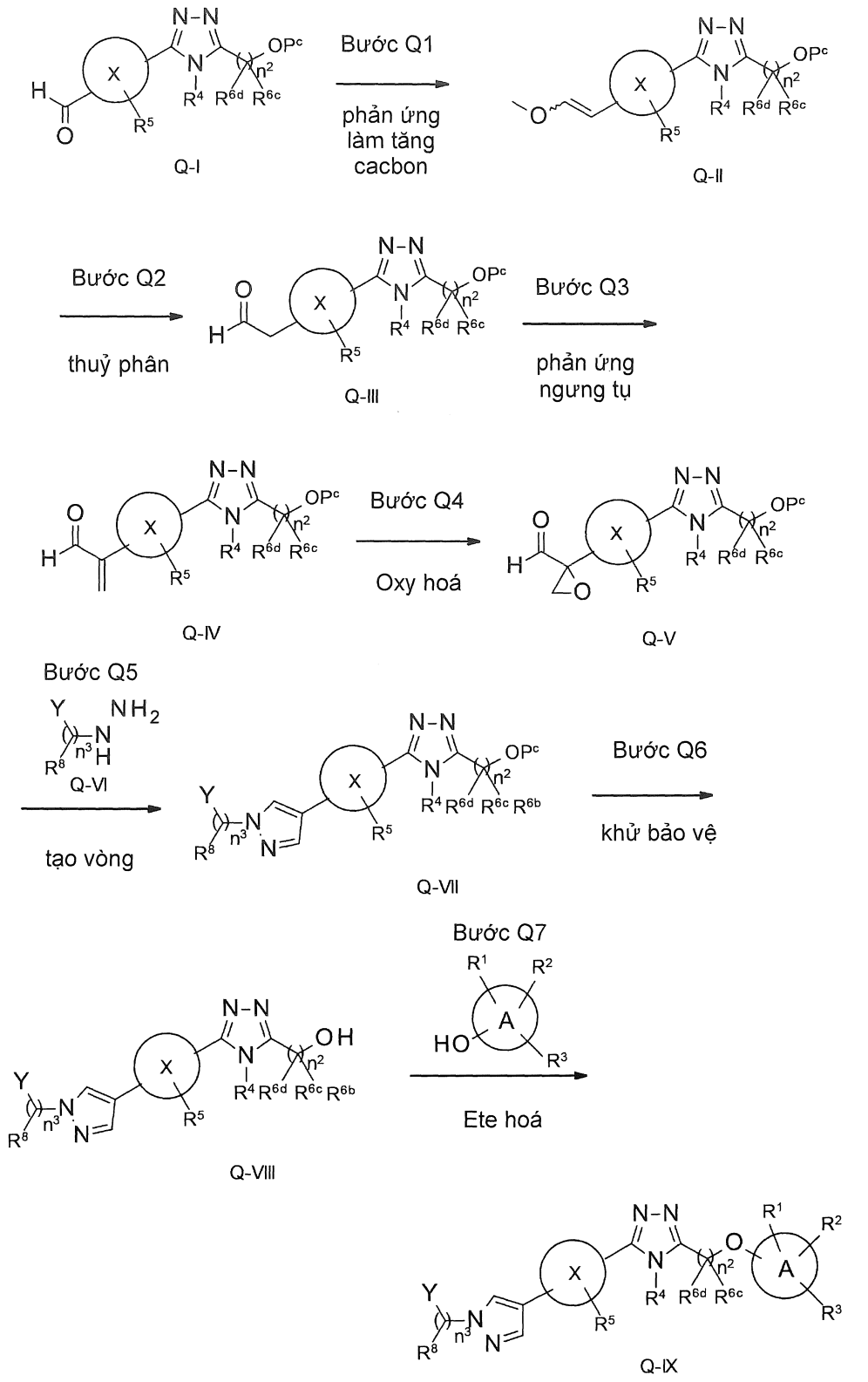
Đây là bước điều chế hợp chất (P-VII) bằng cách cho hợp chất (P-V) phản ứng với hydrazin tương ứng (P-VI) hoặc phức muối của chúng trong dung môi.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, metanol, etanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, toluen, diclometan, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 to 72 giờ.

Phương pháp Q

Phương pháp Q là phương pháp điều chế hợp chất (Q-IX) (tương đương với hợp chất (O-VIII) mà được sử dụng trong Phương pháp O) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 53]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^c biểu thị nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl. Q-II biểu thị hỗn hợp E và Z chất đồng phân.

(Bước Q1) Bước làm tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành enol ete

Đây là bước điều chế hợp chất (Q-II) bằng cách cho hợp chất (Q-I) (tương đương với hợp chất (N-V) mà được sử dụng trong Phương pháp N) phản ứng với hợp chất phosphonat (ví dụ, (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua) dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước P1 của Phương pháp P.

(Bước Q2) Bước thuỷ phân enol ete để tạo thành aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (Q-III) bằng cách thuỷ phân hợp chất (Q-II) với một axit trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước P2 của Phương pháp P.

(Bước Q3) Bước tạo exometylen aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (Q-IV) bằng cách cho hợp chất (Q-III) phản ứng với aldehyt tương ứng (ví dụ, formaldehyt) dưới sự có mặt của chất xúc tác dưới các điều kiện giống như ở Bước P3 của Phương pháp P.

(Bước Q4) Bước oxy hoá exometylen để tạo thành epoxit

Đây là bước điều chế hợp chất (Q-V) bằng cách cho hợp chất (Q-IV) phản ứng với chất làm oxy hoá trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước P4 của Phương pháp P.

(Bước Q5) Bước tạo vòng pyrazol

Đây là bước điều chế hợp chất (Q-VII) bằng cách cho hợp chất (Q-V) phản ứng với hydrazin tương ứng (Q-VI) trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước P5 của Phương pháp P.

(Bước Q6) Đây là bước thu được hợp chất (Q-VIII) bằng cách khử bảo vệ nhóm hydroxyl của hợp chất (Q-VII) dưới các điều kiện giống nhau như Bước E6 của Phương pháp E.

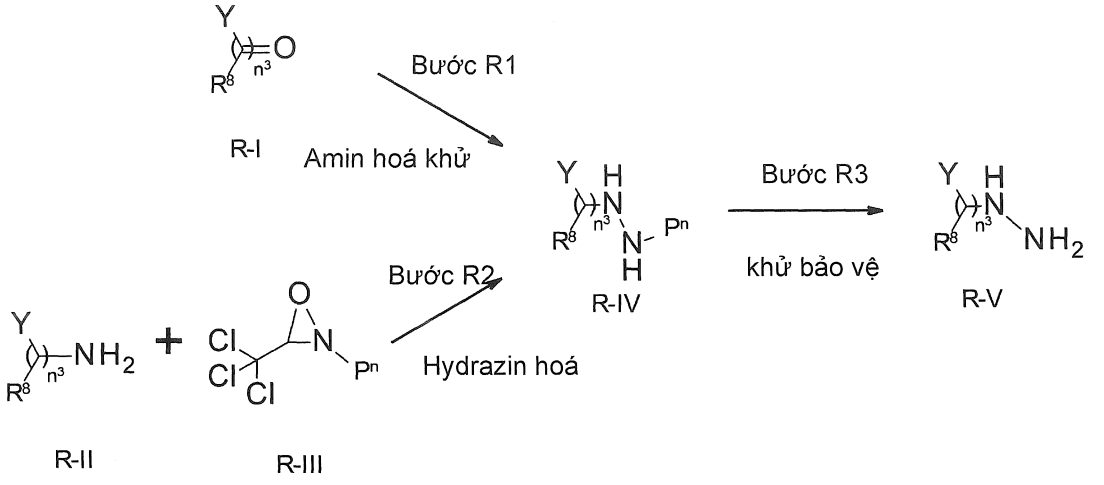
(Bước Q7) Bước ete hoá bằng phản ứng Mitsunobu

Đây là bước thu được hợp chất (Q-IX) bằng cách cho hợp chất (Q-VIII) phản ứng với rượu tương ứng dưới sự có mặt của xyanometylen tributylphosphoran dưới các điều kiện giống như ở Bước E7 của Phương pháp E.

Phương pháp R

Phương pháp R là phương pháp điều chế hợp chất (R-V) (tương đương với hợp chất (P-VI) theo Phương pháp P và hợp chất (Q-VI) theo Phương pháp Q).

[Công thức 54]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^n biểu thị nhóm bảo vệ amino.

(Bước R1) Bước tạo hydrazin bảo vệ N bằng amin hoá khử

Đây là bước điều chế hợp chất (R-IV) bằng cách cho hợp chất (R-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với hydrazin bảo vệ N (ví dụ, benzyl carbazat hoặc tert-butyl carbazat) và chất khử trong dung môi.

Các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxybohydrua, natri xyanobohydrua, natri bohydrua, lithi bohydrua, pyridin boran, và 2-picolineboran.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran, axetonitril, diclometan, cloform, 1,2-dicloetan, N,N-dimetylformamit, nước, axit axetic, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 72 giờ.

Trong bước này, phản ứng có thể được xúc tiến bằng cách bổ sung axit vào hệ phản ứng.

(Bước R2) Bước tạo hydrazin bảo vệ N sử dụng thuốc thử oxaziridin

Đây là bước điều chế hợp chất (R-IV) bằng cách cho hợp chất (R-II) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với oxaziridin mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, trong dung môi.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), và 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en (DBN).

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diclometan, N,N-dimetylaxetamit, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

(Bước R3) Bước khử bảo vệ nhóm bảo vệ nhóm amino

Đây là bước thu được hợp chất (R-V) bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ amino từ hợp chất (R-IV).

(i) Ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc), hợp chất (R-V) có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất (R-IV) trong dung môi và bổ sung axit. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

Các ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit trifloaxetic và axit clohydric.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm diclometan, cloform, metanol, etyl axetat, và 1,4-dioxan, và hỗn hợp các chất này.

(ii) Hợp chất (R-V) có thể thu được, ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz), bằng cách hòa tan hợp chất (R-IV) trong dung môi dưới sự có mặt của chất xúc tác kim loại như paladi cacbon 10%.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, metanol, etanol, axit axetic, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

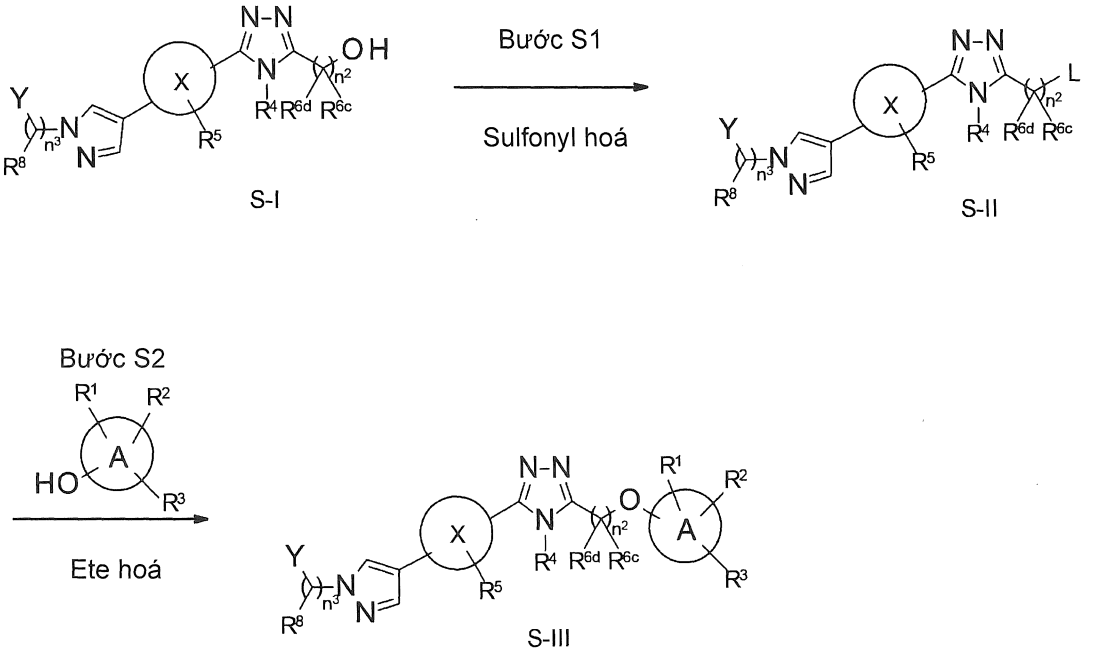
Trong bước này, phản ứng có thể được xúc tiến bằng cách bổ sung axit vào hệ phản ứng.

Phương pháp S

Phương pháp S là phương pháp điều chế hợp chất (S-III) (tương đương với hợp chất (O-VIII) mà được sử dụng trong Phương pháp O) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có

công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 55]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. L biểu thị nhóm rời chuyển.

(Bước S1) Bước chuyển hoá nhóm hydroxyl thành nhóm rời chuyển

Đây là bước điều chế hợp chất (S-II) bằng cách cho hợp chất (S-I) (tương đương với hợp chất (Q-VIII) mà được sử dụng trong Phương pháp Q) phản ứng với sulfonyl halogenua (như metansulfonyl clorua) dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, và 4-dimetylaminopyridin (DMAP).

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, etyl axetat, diclometan, cloform, toluen và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

(Bước S2) Bước ete hoá bằng phản ứng thế

Đây là bước điều chế hợp chất (S-III) bằng cách cho hợp chất (S-II) trong dung môi phản ứng với rượu trong các điều kiện bazơ.

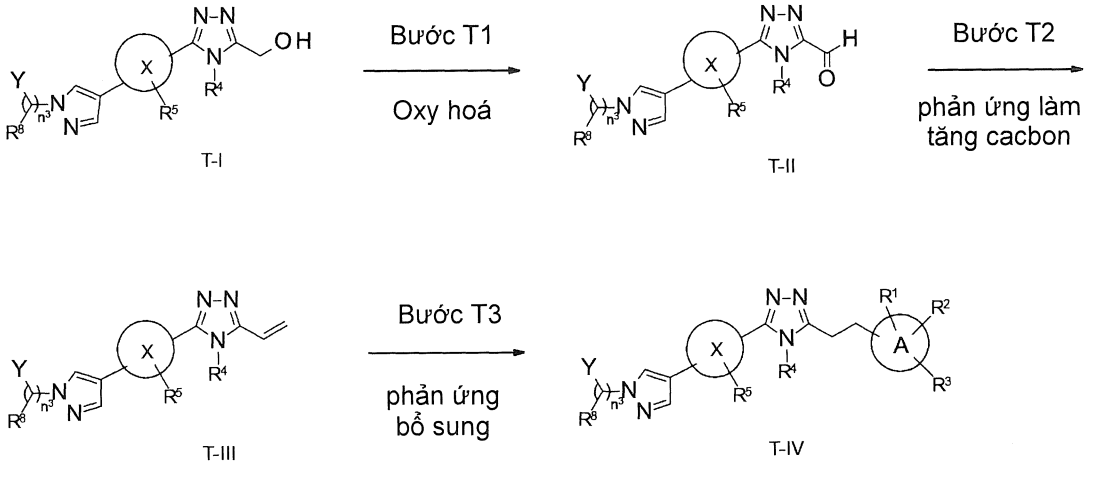
Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm natri metylat, kali tert-butoxit, natri hydrua, kali hydrua, natri bistrimetylsilylamit, và lithi bistrimetylsilylamit.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, toluen, hexan, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

Phương pháp T

Phương pháp T là phương pháp điều chế hợp chất (T-IV) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 56]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. L biểu thị nhóm rời chuyển.

(Bước T1) Bước oxy hoá rượu để tạo thành aldehyt

Đây là bước điều chế hợp chất (T-II) bằng cách cho hợp chất (T-I) (tương đương với hợp chất (Q-VIII) mà được sử dụng trong Phương pháp Q) phản ứng với

chất làm oxy hoá trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước M5 của Phương pháp M.

(Bước T2) Bước làm tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành enol ete

Đây là bước điều chế hợp chất (T-III) bằng cách cho hợp chất (T-II) phản ứng với hợp chất phosphonat (như metyl triphenylphosphoni bromua) dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước P1 của Phương pháp P.

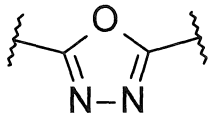
(Bước T3) Bước tiến hành phản ứng bổ sung

Đây là bước điều chế hợp chất (T-IV) bằng cách cho hợp chất (T-III) phản ứng với nucleophile (ví dụ, 3-(triflometyl)-2-pyridon) trong dung môi.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, toluen, hexan, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là 1,3,4-oxadiazol dưới đây:

[Công thức 57]

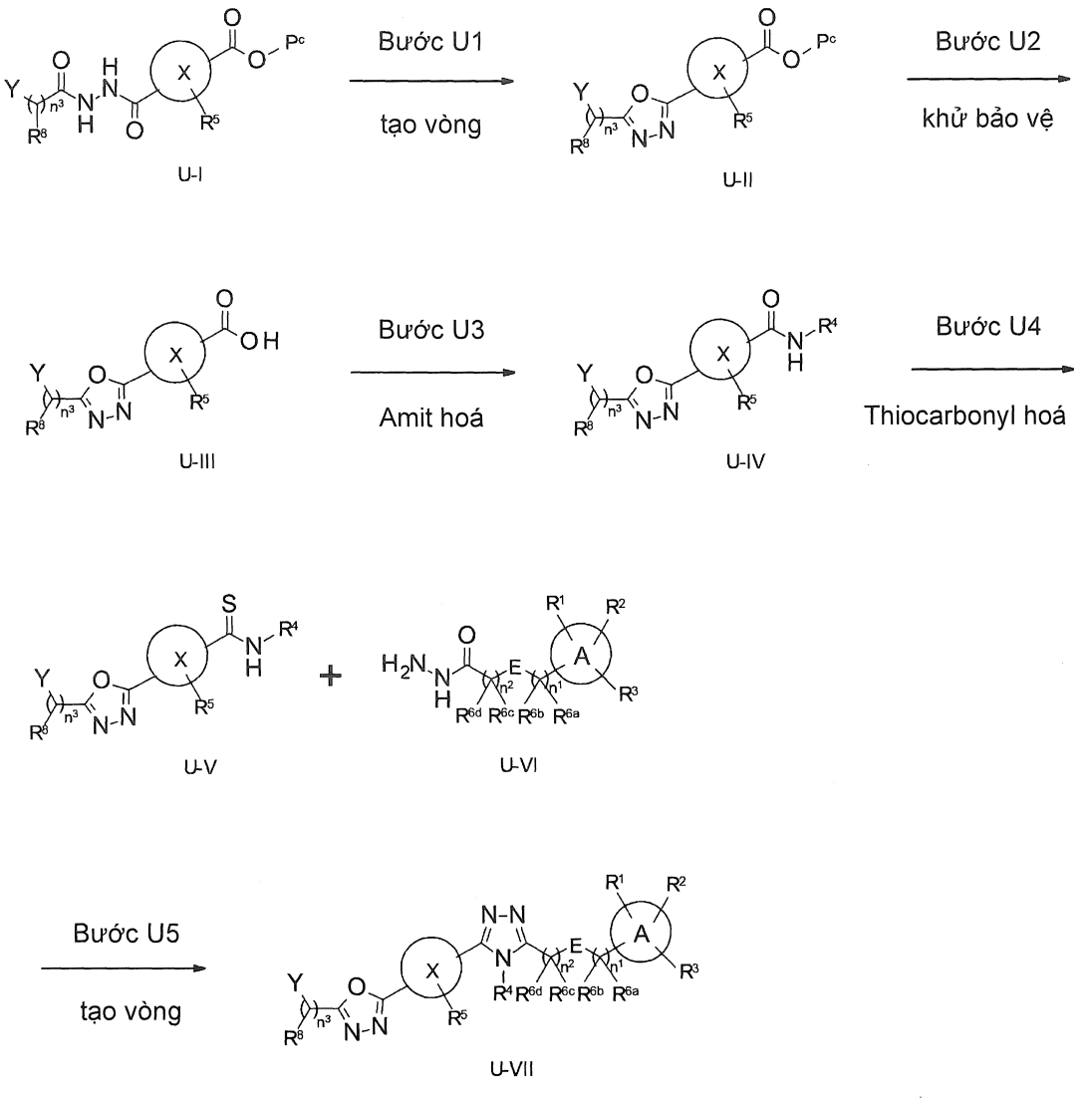


hợp chất (U-VII) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng dưới đây Phương pháp U.

[Phương pháp U]

Phương pháp U là phương pháp điều chế hợp chất (U-VII) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 58]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên P^C biểu thị nhóm bảo vệ nhóm carboxyl.

(Bước U1) Bước tạo vòng oxadiazol

Đây là bước thu được hợp chất (U-II) bằng cách cho hợp chất (U-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với thuốc thử khử nước (ví dụ, (metoxycarbonylsulfamoyl) muối nội trietylamoni hydroxit (thuốc thử Burgess)) trong dung môi.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, toluen, N,N-dimetylformamit, diclometan và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 36 giờ.

(Bước U2) Đây là bước thu được hợp chất (U-III) bằng cách thuỷ phân hợp chất (U-II) trong dung môi dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm natri hydroxit và lithi hydroxit.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm tetrahydrofuran, metanol, nước, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 36 giờ.

(Bước U3) Bước tạo amit bằng cách ngưng tụ

Đây là bước thu được hợp chất (U-IV) từ hợp chất (U-III) và amin tương ứng dưới các điều kiện giống như ở Bước C1 của Phương pháp C.

(Bước U4) Bước thiocarbonyl hoá

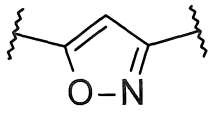
Đây là bước thu được hợp chất (U-V) bằng cách cho hợp chất (U-IV) phản ứng với chất lưu huỳnh hoá như thuốc thử Lawesson trong dung môi dưới các điều kiện giống như ở Bước C2 của Phương pháp C.

(Bước U5) Bước tạo vòng triazol

Đây là bước điều chế hợp chất (U-VII) bằng cách cho hợp chất (U-V) phản ứng với chất alkyl hoá như metyl iodua để chuyển hoá nó thành thioimidat tương ứng, và cho thioimidat phản ứng với hợp chất (U-VI) (tương đương với hợp chất (D-II) mà được sử dụng trong Phương pháp D) dưới các điều kiện giống như ở Bước B1 của Phương pháp B.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là isoxazol: dưới đây

[Công thức 59]

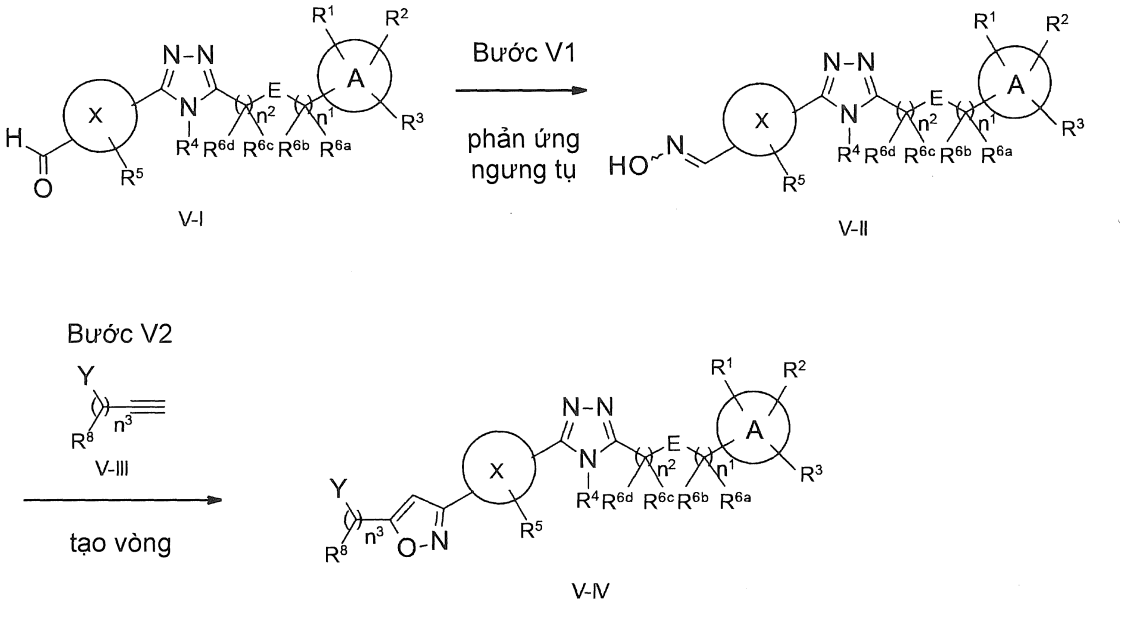


hợp chất (V-IV) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp V dưới đây.

Phương pháp V

Phương pháp V là phương pháp điều chế hợp chất (V-IV) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 60]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên V-II biểu thị hỗn hợp E và Z chất đồng phân.

(Bước V1) Bước để tạo thành oxim

Đây là bước điều chế hợp chất (V-II) bằng cách cho hợp chất (V-I) (tương đương với hợp chất (M-VII) mà được sử dụng trong Phương pháp M) phản ứng với hydroxylamin hydroclorua dưới sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, và natri axetat.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, toluen, diclometan, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng

thường nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 72 giờ.

(Bước V2) Bước tạo vòng isoxazol bằng phản ứng bổ sung xyclo

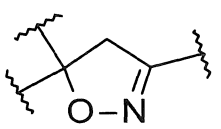
Đây là bước điều chế hợp chất (V-IV) bằng cách cho hợp chất (V-II) phản ứng với N-closucxinimit dưới sự có mặt của bazơ, chuyển hoá nó thành nitril oxit tương ứng, và cho nitril oxit tham gia vào phản ứng bổ sung xyclo với hợp chất (V-III).

Các ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm trietylamin, pyridin, kali hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Dung môi được sử dụng là không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không kìm hãm phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, toluen, diclometan, cloform, và hỗn hợp các chất này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 to 72 giờ.

Khi cấu trúc được thể hiện bằng J ở hợp chất theo sáng chế là isoxazolidin dưới đây:

[Công thức 61]

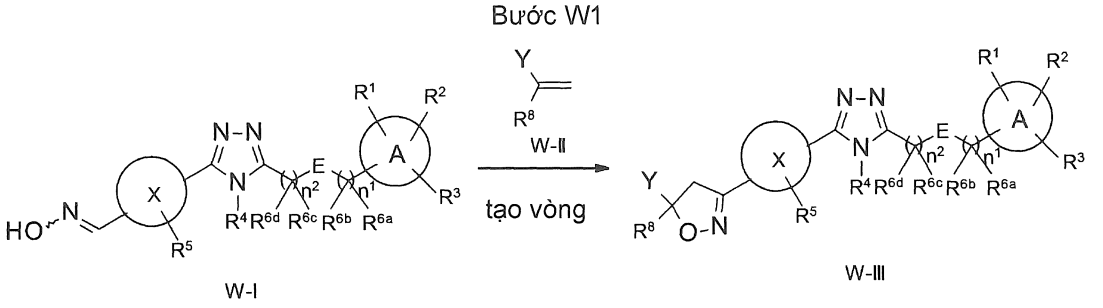


hợp chất (W-III) theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách sử dụng Phương pháp W dưới đây.

[Phương pháp W]

Phương pháp W là phương pháp điều chế hợp chất (W-III) theo sáng chế. Theo phương pháp này, để thuận tiện, trường hợp mà cấu trúc được thể hiện bằng G ở hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là 1,2,4-triazol được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, ngay cả khi cấu trúc được thể hiện bằng G là một hợp chất dị vòng thơm có 5 cạnh khác, hợp chất đích vẫn có thể được điều chế theo cùng cách thức bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

[Công thức 62]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên. W-I biểu thị hỗn hợp chất đồng phân E và Z.

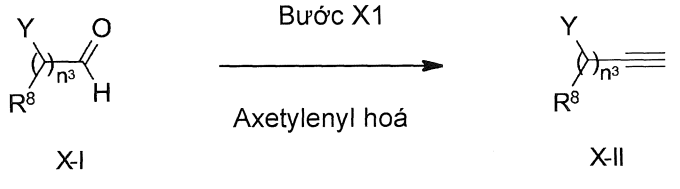
(Bước W1) Bước tạo vòng isoxazol bằng phản ứng bổ sung xyclo

Đây là bước điều chế hợp chất (W-III) bằng cách cho hợp chất (W-I) (tương đương với hợp chất (V-II) mà được sử dụng trong Phương pháp V) phản ứng với N-closucxinimit dưới sự có mặt của bazơ để chuyển hoá nó thành tương ứng nitril oxit, và cho nitril oxit tham gia vào phản ứng bổ sung xyclo với hợp chất (W-II) dưới các điều kiện giống như ở Bước V2 của Phương pháp V.

Phương pháp X

Phương pháp X là phương pháp điều chế hợp chất (X-II)(tương đương với hợp chất (A-IV) mà được sử dụng trong Phương pháp A, tương đương với hợp chất (E-VII) mà được sử dụng trong Phương pháp E, và tương đương với hợp chất (H-III) mà được sử dụng trong Phương pháp H).

[Công thức 63]



trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên.

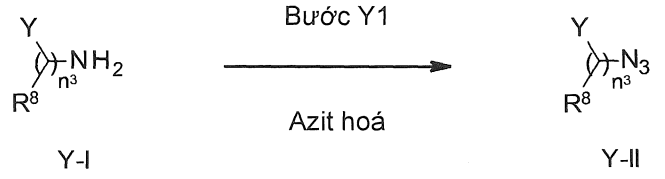
(Bước X1) Bước làm tăng cacbon trong aldehyt để tạo thành alkyn

Đây là bước điều chế hợp chất (X-II) bằng cách cho hợp chất (X-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, phản ứng với hợp chất α-diazophosphonat dưới sự có mặt của bazơ dưới các điều kiện giống như ở Bước M6 của Phương pháp M.

[Phương pháp Y]

Phương pháp Y là phương pháp điều chế hợp chất (Y-II) (tương đương với hợp chất (M-IX) mà được sử dụng trong Phương pháp M).

[Công thức 64]



Y-I Y-II

trong đó các ký hiệu được sử dụng trong công thức này là như được định nghĩa ở trên.

(Bước Y1) Bước chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit

Đây là bước thu được hợp chất (Y-II) từ hợp chất (Y-I) mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết, bằng cách chuyển hoá nhóm amino thành nhóm azit dưới các điều kiện giống như ở Bước A2 của Phương pháp A.

Các hợp chất được điều chế bằng các phương pháp nêu trên có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như chiết, kết tủa, chưng cất, sắc ký, tái kết tinh phân đoạn và tái kết tinh.

Nếu hợp chất hoặc chất trung gian có cacbon không đối xứng, nó có chất đồng phân quang. Các chất đồng phân quang này có thể được tách và tinh chế bằng phương pháp thông thường như tái kết tinh phân đoạn (cắt phân đoạn muối) sử dụng tái kết tinh qua muối thích hợp, và sắc ký cột. Để phương pháp cắt phân đoạn chất đồng phân quang từ thể raxemic, xem tài liệu: J. Jacques et al, "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc.".

Dạng liều lượng

Về đường sử dụng, sử dụng qua đường miệng bằng viên nén, viên tròn, viên nang, hạt, bột hoặc thuốc lỏng; hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hoá như thuốc tiêm như tiêm trong khớp, trong tĩnh mạch hoặc trong cơ, thuốc đạn, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ bôi mắt, dung dịch lỏng áp da, thuốc mỡ, miếng dán áp da, dung dịch lỏng qua niêm mạc, miếng dán qua niêm mạc hoặc thuốc hít, có thể được sử dụng.

Dưới dạng chế phẩm rắn sử dụng đường miệng, viên nén, bột, hạt hoặc tương tự được sử dụng. Đối với chế phẩm rắn, một hoặc hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất một loại tá dược không hoạt hóa như lactoza, manitol, dextroza,

hydroxypropyl xenluloza, xenluloza vi kết tinh, tinh bột, polyvinylpyrolidon và/hoặc magie aluminometasilicat. Đối với chế phẩm rắn, chất phụ gia không hoạt hoá như chất làm trơn (ví dụ, magie stearat), chất gây rã như tinh bột natri carboxymetyl, chất ổn định và/hoặc chất làm tan, có thể được bổ sung theo phương pháp thông thường. Viên nén hoặc viên tròn, nếu cần thiết, có thể được bao đường hoặc bao phim có thể tan trong dạ dày hoặc ruột.

Dưới dạng chế phẩm lỏng sử dụng đường miệng, nhũ tương dược dụng, dung dịch, hỗn dịch, sirô, cồn ngọt, hoặc tương tự được sử dụng. Chế phẩm lỏng này có thể chứa chất pha loãng không hoạt hoá thông thường được sử dụng, như nước tinh chế hoặc etanol. Chế phẩm lỏng có thể chứa chất phụ da như chất hòa tan, chất làm ướt, chất tạo ngọt, hương vị, nguyên liệu thơm hoặc chất khử trùng, ngoài chất pha loãng không hoạt hóa.

Dưới dạng thuốc tiêm sử dụng ngoài đường tiêu hóa, dung dịch vô trùng dạng nước hoặc không chứa nước, hỗn dịch, nhũ tương, hoặc tương tự được sử dụng. Các ví dụ về dung môi hệ nước bao gồm nước cất trong thuốc tiêm và nước muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không phải hệ nước bao gồm propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, rượu như etanol và polysorbat 80. Chế phẩm dùng để tiêm có thể chứa thêm chất trương lực, chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo nhũ tương, chất phân tán, chất ổn định hoặc chất hòa tan. Chế phẩm dùng để tiêm này có thể khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua thiết bị lọc vô trùng, ngoài chất tẩy uế hoặc chiếu xạ. Theo cách khác, chế phẩm dùng để tiêm này có thể được điều chế dưới dạng chế phẩm rắn vô trùng, và hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước vô trùng hoặc dung môi vô trùng để tiêm ngay trước khi sử dụng và sau đó đưa vào sử dụng.

Dưới dạng chế phẩm dùng ngoài da, thuốc mỡ, miếng dán, kem bôi, keo đông, thuốc đắp, thuốc xịt, kem lỏng, nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, và tương tự được sử dụng. Chế phẩm dùng ngoài da này có thể chứa bazơ mỡ, kem lỏng, dung dịch nước hoặc không chứa nước, huyền dịch, nhũ tương, hoặc tương tự mà thông thường được sử dụng. Các ví dụ về bazơ mỡ hoặc kem lỏng bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, dầu trắng, sáp ong, dầu cọ hydro hóa polyoxyetylen, glyxeryl monostearat, rượu stearyl, rượu xetyl, lauromacrogol và sorbitan sesquioleat.

Làm thuốc hít và tác nhân dùng qua niêm mạc như tác nhân dùng qua mũi, chế phẩm rắn, lỏng hoặc bán rắn được sử dụng và có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Tác nhân này có thể chứa, ví dụ, tá dược đã biết trong lĩnh vực, ngoài ra, còn có chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất ổn định hoặc chất độn. Với tác nhân dùng qua niêm mạc, dụng cụ thích hợp dùng để hít hoặc bơm vào có thể được sử dụng theo phương pháp sử dụng. Ví dụ, bằng cách sử dụng dụng cụ đã biết trong lĩnh vực như dụng cụ hít định liều hoặc xịt, hợp chất (theo sáng chế) có thể được sử dụng riêng biệt hoặc dưới dạng chế phẩm, dưới hình thức bột; hoặc được sử dụng kết hợp với chất mang dược dụng dưới hình thức dung dịch hoặc hỗn dịch. Bình hít như bình hít bột khô có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần. Viên nang chứa bột hoặc bột khô có thể được sử dụng. Theo cách khác, chất nổ đẩy thích hợp có thể được sử dụng. Ví dụ, bình hít có thể là xịt sol khí được điều áp bằng cách sử dụng khí thích hợp như clofloalkan, hydrofloalkan hoặc cacbon dioxit.

(Lượng định liều)

Trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, lượng định liều một ngày theo trọng lượng thông thường là từ 0,001-100mg/kg, tốt hơn là 0,1-30mg/kg, và tốt hơn nữa là 0,1-10mg/kg. Có thể được sử dụng một liều duy nhất hoặc hai hoặc nhiều liều. Trong trường hợp sử dụng trong tĩnh mạch, lượng định liều một ngày theo trọng lượng là khoảng 0,0001-10mg/kg và được sử dụng một liều duy nhất trong ngày hoặc chia làm nhiều liều. Trong trường hợp tác nhân sử dụng qua niêm mạc, lượng định liều theo trọng lượng là khoảng 0,001-100mg/kg, mà được sử dụng một liều duy nhất hoặc chia làm nhiều liều. Lượng định liều được xác định một cách thích hợp theo từng cá nhân theo triệu chứng, tuổi tác và giới tính.

Sử dụng kết hợp

Theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các loại thuốc phòng hoặc điều trị khác nhau được mong đợi là có hiệu quả với bệnh. Tác nhân sử dụng kết hợp có thể được dùng đồng thời hoặc luân phiên hoặc không liên tục ở khoảng thời gian mong muốn. Chế phẩm được sử dụng đồng thời có thể là thuốc kết hợp hoặc thuốc riêng biệt.

(Ví dụ điều chế 1) thuốc bột

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó (5g), lactoza (895g) và tinh bột ngô (100g) được trộn trong máy trộn để thu được thuốc bột.

(Ví dụ điều chế 2) Hạt

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó (5g), lactoza (865g) và hydroxypropyl xenluloza được thế thấp (100g) được trộn và sau đó dung dịch hydroxypropyl xenluloza nước 10% (300g) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được nhào, tạo hạt bằng máy tạo hạt ép đùn, và làm khô để thu được hạt.

(Ví dụ điều chế 3) Viên nén

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó (5 g), lactoza (90g), tinh bột ngô (34g), xenluloza kết tinh (20g) và magiê stearat (1g) được trộn trong máy trộn và ép nén bằng máy tạo viên nén để thu được viên nén.

Hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được thử nghiệm bằng thử nghiệm dưới đây.

(Ví dụ thử nghiệm) Đo tỉ lệ tăng IL-10

Chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong metyl xenluloza 0,5% (trọng lượng/thể tích) và cho chuột sử dụng bằng đường miệng ở liều lượng 100mg/kg. Một giờ sau, lipopolysaccarit (LPS, Sigma-Aldrich, L2630 (nhãn hiệu)) (0,4mg/kg) được sử dụng trong màng bụng để gây viêm. Một giờ sau khi sử dụng LPS, máu được lấy ra từ tĩnh mạch chủ bằng cách gây mê bằng isofluran, đặt vào ống chứa chất tách huyết thanh, để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 20-30 phút và quay ly tâm ở 4°C ở 12.000 vòng trên phút trong 5 phút để thu được huyết thanh. Nhờ đó, lượng IL-10 trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng Mouse IL-10 Quantikine ELISA Kit (hệ thống R&D, M1000B (nhãn hiệu)) hoặc Mouse IL-10 Immunoassay kit (PerkinElmer, AL502 (nhãn hiệu)) theo protocol của kit. Huyết thanh được pha loãng 10 lần bằng dung dịch pha loãng chứa trong kit và đưa vào sử dụng. Tỉ lệ tăng IL-10 (tỉ lệ kiểm soát %) của hợp chất được tính theo biểu thức dưới đây:

tỉ lệ tăng IL-10 (tỉ lệ kiểm soát %) = (lượng IL-10 ở nhóm sử dụng hợp chất) × 100/(lượng IL-10 ở nhóm sử dụng metyl xenluloza 0,5% (trọng lượng/thể tích))

Bảng 1

Ví dụ số	Tỉ lệ tăng IL10 (%)
1	146
2	220
3	179
4	181
5	206
6	243
7	313
8	197
9	182
10	390
11	180
12	177
13	156
14	216
15	227
16	170
17	334
18	157
19	227
20	176
21	312
22	118
23	232
24	257
25	216
26	231
27	255
28	113
29	111
30	141
31	222
32	202
33	144
34	202
35	184
36	230

Kết quả thử nghiệm này cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó là hữu ích để phòng và/hoặc điều trị bệnh viêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Trong các ví dụ dưới đây, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (dưới đây được gọi là ^{1}H NMR) thu được bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất nội chuẩn và các trị số dịch chuyển hoá học được thể hiện bằng các trị số δ (ppm (phần triệu)). Theo mẫu phân tách, vạch đơn được thể hiện là s, vạch đôi là d, vạch ba là t, vạch bốn là q, vạch bội là m và dải rộng là b.

Ví dụ 1

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

(1a)

2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit

Metyl 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetat (số đăng ký CAS: 588-26-1, WO2008078291) (3g, 13mmol) được hòa tan trong etanol (15ml). Bổ sung hydrazin monohydrat (9,7g, 192mmol) vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt đến hồi lưu trong 8 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g (hiệu suất: 40%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(1b)

tert-butyl N-[4-(metylcarbamothioyl)phenyl]carbamat

tert-butyl N-[4-(metylcarbamoyl)phenyl]carbamat (Số đăng ký CAS: 179625-42-4, WO1996013485) (1g, 4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml). Bổ sung thuốc thử Lawesson (1,8g, 4,4mmol) vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ.

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm và được tán bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800mg (hiệu suất: 80%)) ở dạng chất rắn trắng ngả vàng.

(1c)

tert-butyl N-[4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 1(1b): tert-butyl N-[4-(metylcarbamothioyl)phenyl]carbamat (200mg, 0,75mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1ml). Bổ sung metyl iodua (0,93ml, 15mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Chất thu được được cô dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được hòa tan trong etanol (3ml). Bổ sung hợp chất theo ví dụ 1(1a): 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (352mg, 1,5mmol) vào, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 6 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, các chất không hoà tan được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tán bằng diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (230mg (hiệu suất: 68%)) ở dạng chất rắn trắng ngả vàng.

(1d)

4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]anilin

Hợp chất theo ví dụ 1(1c): tert-butyl N-[4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl]carbamat (230mg, 0,51mmol) được hòa tan trong axit clohydric-metanol 2N (3ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Sau khi cô chất thu được áp suất giảm, bổ sung dung dịch kali cacbonat nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sản phẩm đã được làm khô được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (170mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(1e)

3-(4-azidophenyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 1(1d): 4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]anilin (1,5g, 4,3mmol) được hòa tan trong axetonitril (8,6ml). Bổ sung tert-butyl nitrit (1,3g, 13mmol) vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Bổ sung trimetylsilylazit (0,99g, 8,6mmol) vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 10 phút. Sau đó bổ sung axit trifloaxetic (0,49g, 4,3mmol) vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ.

Chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (303mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(1f)

tert-butyl 4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 1(1e): 3-(4-azidophenyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (500mg, 0,975mmol) và tert-butyl 4-etynylpiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 287192-97-6, WO2000044728) (0,031g, 0,17mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (9,8ml). Bổ sung diisopropyletylamin (0,254ml, 1,46mmol) và đồng (I) iodua (279mg, 1,47mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và để yên qua đêm.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (670mg (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(1g)

4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

tert-butyl 4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat theo ví dụ 1(1f) (0,57g, 0,98mmol) được hòa tan trong diclometan (3,9ml). Bổ sung axit trifloaxetic (2,2ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tán bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg (hiệu suất: 25%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(1h)

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 1(1g): 4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin (0,11g, 0,23mmol) được hòa tan trong diclometan (0,9ml). Bổ sung dung dịch formaldehyt (37%) (0,05ml, 0,68mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó bổ sung natri triaxetoxybohydrua vào hỗn hợp phản ứng (95%) (0,24g, 1,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Bổ sung etyl axetat vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và sau đó làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (86mg, hiệu suất: 53%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

Ví dụ 2

5-[4-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin

(2a)

Metyl 2-(3-isopropylphenoxy)axetat

3-isopropylphenol (Combi-Blocks Inc., số catalog: YF-6400) (10g, 73mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100ml). Bổ sung kali cacbonat (20g, 147mmol) và metyl bromoaxetat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., số catalog: B0533) (7,4ml, 81mmol), và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/0-7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,4g (hiệu suất: 94%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(2b)

2-(3-isopropylphenoxy)axetohydrazit

Metyl 2-(3-isopropylphenoxy) axetat (14,4g, 69,1mmol) từ Ví dụ 2(2a) được hòa tan trong etanol (150ml). Bổ sung hydrazin monohydrat (10,4g, 207mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ.

Dung dịch phản ứng được cô đến khoảng một nửa. Bổ sung nước (200ml) vào, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,6g (hiệu suất: 63%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(2c)

tert-butyl N-[6-(metylcarbamoyl)-3-pyridyl]carbamat

Metyl 5-(tert-butoxycarbonylamino)pyridin-2-carboxylat (Số đăng ký CAS: 131052-40-9, WO2016033445) (0,9g, 3,6mmol) được hòa tan trong dung dịch metylamin-metanol 40% (khoảng 9,8 mol/l) (30ml, 290mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, chất rắn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được rửa bằng hỗn hợp bao gồm etyl axetat và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (600mg (hiệu suất: 70%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(2d)

tert-butyl N-[6-(metylcarbamothioyl)-3-pyridyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 2(2c): tert-butyl N-[6-(metylcarbamoyl)-3-pyridyl]carbamat (0,6g, 2,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml). Bổ sung thuốc thử Lawesson (1,1g, 2,6mmol) vào, và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (1,1g, 2,6mmol) và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (1,06g, 2,6mmol), và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 10/0–7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (480mg (hiệu suất: 75%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(2e)

tert-butyl N-[6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]-3-pyridyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 2(2d): tert-butyl N-[6-(metylcarbamothioyl)-3-pyridyl]carbamat (1,7g, 6,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40ml). Bổ sung metyl iodua (4ml, 64mmol) và kali cacbonat (0,88g, 6,4mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ.

Sản phẩm thô thu được bằng cách loại bỏ các chất không hoà tan bằng cách lọc và cô dung dịch gốc được hòa tan trong 1,4-dioxan (20ml). Bổ sung hợp chất theo ví dụ 2(2b): 2-(3-isopropylphenoxy) axetohydrazit (1,5g, 7,0mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 6 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 4/1-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (360mg (hiệu suất: 13%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(2f)

6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin-3-amin

Hợp chất theo ví dụ 2(2e): tert-butyl N-[6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]-3-pyridyl]carbamat (0,36g, 0,85mmol) được hòa tan trong

diclometan (4,5ml). Bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với nước natri bicarbonat bão hoà và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/20 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg (hiệu suất: 44%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(2g)

tert-butyl 4-{1-[6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 2(2f): 6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin-3-amin (0,3g, 0,93mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml). Bổ sung 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (0,52g, 1,86mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,34g, 2,8mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 7 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước natri bicarbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. 5-azido-2-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm (300mg, 0,86mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (9ml). Bổ sung đồng (I) iodua (196mg, 1,03mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,22ml, 1,3mmol) và tert-butyl 4-etynylpiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 287192-97-6, WO2000044728) (216mg, 1,03mmol), và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Bổ sung amoni clorua nước bão hoà vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất rắn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tán bằng etyl axetat và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (165mg (hiệu suất: 34%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

(2h)

2-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyridin

Hợp chất theo ví dụ 2(2g): tert-butyl 4-{1-[6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (0,17g, 0,30mmol) được hòa tan trong diclometan (8ml). Bổ sung axit trifloaxetic (2,0ml, 26mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 1/10–3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (121mg (hiệu suất: 89%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

(2i)

5-[4-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-2-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin

Hợp chất theo ví dụ 2(2h): 2-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-[4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]pyridin (0,12g, 0,26mmol) được hòa tan trong etanol (3ml). Bổ sung dung dịch formaldehyt (37%) (0,097ml, 1,32mmol), axit axetic (0,158g, 2,64mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,17g, 0,79mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1–1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (63mg (hiệu suất: 50%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 3

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

(3a)

tert-butyl N-[trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexyl]carbamat

tert-butyl N-[trans-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl]carbamat (Số đăng ký CAS: 1013111-97-1, WO2015103453) (2,16g, 8,26mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40ml). Bổ sung thuốc thử Lawesson (3,67g, 9,08mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 6 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3–3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,54g (hiệu suất: 69%)) ở dạng chất rắn mầu xám nhờ.

(3b)

Metyl trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metyl-xyclohexancarboximidothioat

Hợp chất theo ví dụ 3(3a): tert-butyl N-[trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexyl]carbamat (1,5g, 5,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30ml). Bổ sung kali cacbonat (1,6g, 11mmol) và metyl iodua (1,2g, 8,5mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 8 giờ trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6g (hiệu suất: 96%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3c)

tert-butyl [trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 3(3b): metyl trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metyl-xyclohexancarboximidothioat (0,2g, 0,7mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3ml). Bổ sung hợp chất theo ví dụ 2(2b): 2-(3-isopropylphenoxy) axetohydrazit (164mg, 0,7mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 8 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp

suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1–0/1, etyl axetat/metanol = 7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (216mg (hiệu suất: 68%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3d)

trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexanamin

Hợp chất theo ví dụ 3(3c): tert-butyl [trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]carbamat (216mg, 0,48mmol) được hòa tan trong diclometan (3ml). Bổ sung axit trifloaxetic (3ml, 39mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 27 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong metanol (5ml) và khử muối bằng Amberlyst A-26 (OH) (Sigma-Aldrich, Số catalog: 542571). Nước giải hấp được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(3e)

3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 3(3d): trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexanamin (0,31g, 0,96mmol) được hòa tan trong diclometan (8ml). Bổ sung trietylamin (0,66ml, 4,8mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (0,33g, 1,2mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (304mg (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3f)

tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 3(3e): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (0,5g, 1,41mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (7ml). Bổ sung thêm đồng (I) iodua (381mg, 1,69mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,37ml, 2,1mmol) và tert-butyl 4-etynyl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 275387-83-2, WO2000035908) (381mg, 1,69mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1–3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (785mg (hiệu suất: 96%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3g)

tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 3(3f): tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (360mg, 0,62mmol) được hòa tan trong diclometan (15ml). Bổ sung thêm bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (0,2ml, 0,93mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan = 9/1, etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (191mg (hiệu suất: 53%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3h)

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 3(3g): tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (0,55g, 0,95mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (3ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,36ml, 4,9mmol), axit axetic (0,29g, 4,9mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,62g, 2,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1−1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320mg (hiệu suất: 66%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 4

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

(4a)

(2R)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy]propanhydrazit

Metyl (2R)-2-[(3-(propan-2-yl)phenoxy]propanoat (Số đăng ký CAS: 1704955-34-9, (có bán sẵn) Aurora Fine Chemicals LLC, Số catalog: A27,074,107) (4,19g, 18,9mmol) được hòa tan trong etanol (50ml). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (5ml, 103mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ.

Bổ sung diclometan và nước vào phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và làm khô bằng magie sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,25g (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(4b)

tert-butyl [trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 3(3b): metyl trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metyl-xyclohexancarboximidothioat (4,25g, 19,1mmol) được hòa tan trong etanol (50ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 4(4a): (2R)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy] propan hydrazit (4,25g, 19,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-0/1, etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,05g (hiệu suất: 72%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(4c)

trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexanamin

Hợp chất theo ví dụ 4(4b): tert-butyl [trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]carbamat (8,84g, 20mmol) được hòa tan trong diclometan (50ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (10ml, 131mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/2 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,69g (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(4d)

3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 4(4c): trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexanamin (1,14g, 3mmol) được hòa tan trong axetonitril (15ml). Bổ sung thêm trietylamin (2,08ml, 15mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (1,03g, 3,59mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie

sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3, etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (881mg (hiệu suất: 80%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(4e)

tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 4(4d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol (220mg, 0,6mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6ml). Bổ sung thêm đồng (I) iodua (136mg, 0,72mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,16ml, 0,9mmol) và tert-butyl 4-etynyl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 275387-83-2, WO2000035908) (161mg, 0,72mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (353mg (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(4f)

tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 4(4e): tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (6,38g, 10,7mmol) được hòa tan trong diclometan (100ml). Bổ sung thêm bis (2-metoxyetyl) aminosulfat (3,46ml, 16,1mmol) ở -50°C và hỗn hợp được khuấy trong 40 phút trong khi làm nóng lên đến 0°C.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu

được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1, etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 19/1 (thể tích/thể tích)]. Bổ sung etyl axetat vào sản phẩm thô thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,3g (hiệu suất: 52%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(4g)

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 4(4f): tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (174mg, 0,29mmol) được hòa tan trong diclometan (3ml). Bổ sung axit trifloaxetic (1ml, 13mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,11ml, 1,45mmol), axit axetic (0,08ml, 4,9mmol) và natri triaxetoxybohydrua (184mg, 0,87mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 1/0-4/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110mg (hiệu suất: 74%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 5

4-{1-[trans-4-(5-{[4-clo-3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-4-flo-1-metylpiperidin

(5a)

2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}axetohydrazit

Metyl 2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}axetat (Số đăng ký CAS: 154698-92-7, WO2015192817) (47,1g, 129mmol) được hòa tan trong etanol (200ml). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (61,9g, 1,24 mol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Bổ sung diclometan và nước vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (46,3g (Hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(5b)

tert-butyl {trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}carbamat

Hợp chất theo ví dụ 3(3b): metyl trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metyl-xyclohexancarboximidothioat (7,62g, 26,6mmol) được hòa tan trong etanol (100ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 5(5a): 2-{[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}axetohydrazit (8,74g, 26,6mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-0/1, etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,74g (hiệu suất: 39%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(5c)

3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 5(5b): tert-butyl {trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}carbamat (5,74g, 10,5mmol) được hòa tan trong diclometan (50ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (10ml, 131mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 1/0-2/3 (thể tích/thể tích)] để thu được sản phẩm thô trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexanamin (5,73 g).

Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexanamin (5,73

g) trong axetonitril (50ml). Bổ sung thêm trietylamin (7,26ml, 52,4mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (3,58g, 12,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 4/1-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (997mg (hiệu suất: 20%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(5d)

4-(1-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin

tert-butyl 4-etynyl-4-flopiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 191327-86-3, WO1997018202) (1,0g, 4,4mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (3ml, 39mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 5(5c)): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-5-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol (818mg, 1,72mmol) và trietylamin (0,549ml, 3,96mmol) ở ví dụ 5(5c), và sau đó bổ sung dung dịch chứa tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (91mg, 0,17mmol) và tetrakis (axetonitril) đồng (I) hexaflophosphat (64mg, 0,17mmol) trong hỗn hợp tetrahydrofuran (1ml) và nước (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (297mg (hiệu suất: 29%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(5e)

4-(1-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flo-1-metylpiperidin

Hợp chất theo ví dụ 5(5d): 4-(1-{trans-4-[5-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin (297mg, 0,49mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,18ml, 2,5mmol) và natri triaxetoxybohydrua (314mg, 1,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 1/0-4/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (300mg (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(5f)

(5-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

Hợp chất theo ví dụ 5(5e): 4-(1-{trans-4-[5-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flo-1-metylpiperidin (340mg, 0,55mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung thêm tetrabutylamoni florua (202mg, 0,662mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/metanol = 1/0-4/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (197mg (hiệu suất: 66%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(5g)

4-{1-[trans-4-(5-{[4-clo-3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-4-flo-1-metylpiperidin

Hợp chất theo ví dụ 5(5f): (5-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-3-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (100mg, 0,19mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml). Bổ sung thêm 2-clo-5-

hydroxybenzotriflorua (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: F0754) (780mg, 5,7mmol) và xyanometylen tributylphosphoran (109mg, 0,56mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung xyanometylen tributylphosphoran (109mg, 0,56mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung N,N-dimetylformamit (1ml), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 20 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg (hiệu suất: 10%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

Ví dụ 6

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol

(6a)

Metyl 4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]benzoat

(R)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat (Số đăng ký CAS: (912342-10-0, WO2011106632) (1,5g, 8,4mmol) được hòa tan trong axetonitril (40ml). Bổ sung thêm diisopropyletylamin (3,6ml, 21mmol), tetrabutylamoni iodua (0,15g, 0,42mmol) và 1,3-dibromopropan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: D0202) (0,85ml, 8,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 9 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng thu được được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-1/0 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,65g (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(6b)

{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}metanol

Hợp chất theo ví dụ 6(6a): metyl 4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]benzoat (1,35g, 6,16mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30ml). Bổ sung thêm dung dịch lithi nhôm hydrua-tetrahydrofuran (2,5M, 2,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước (0,25ml), dung dịch nước natri hydroxit 15% (0,25ml), và nước (0,75ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lọc với celit. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,06g (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(6c)

1-[(1R)-1-(4-etynylphenyl)etyl]azetidin

Hợp chất theo ví dụ 6(6b): {4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}metanol (1,06g, 5,54mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (25ml), và mangan dioxit (IV) (723mg, 8,31mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung mangan dioxit (IV) (723mg, 8,31mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 9 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được hòa tan trong metanol (25ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (1,06g, 11,1mmol) và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,83ml, 5,54mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và nước và sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (740mg (hiệu suất: 72%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(6d)

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol

Hợp chất theo ví dụ 3(3e): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (50mg, 0,14mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 6(6c): 1-[(1R)-1-(4-etynylphenyl) etyl]azetidin (31mg, 0,17mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,074ml, 0,42mmol) và đồng(I) iodua (32mg, 0,17mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (66mg (hiệu suất: 87%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 7

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[4-(4-metyl-5-{(1S)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]-1H-1,2,3-triazol

(7a)

tert-butyl [4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]carbamat

4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic acid (Số đăng ký CAS: (863304-76-1, WO2009152133) (2,00g, 7,43mmol) được hòa tan trong diclometan (20ml). Bổ sung thêm metylamin hydroclorua (462mg, 6,84mmol), trietylamin (3,09ml, 22,3mmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (3,39g, 8,92mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 15 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và nước, và sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/100-1/50 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g (hiệu suất: 91%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(7b)

tert-butyl[4-(metylcarbamothioyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 7(7a): tert-butyl [4-(metylcarbamoyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]carbamat (1,9g, 6,73mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml). Bổ sung

thêm thuốc thử Lawesson (2,86g, 7,07mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4g (hiệu suất: 70%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(7c)

Metyl(2S)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy]propanoat

3-isopropylphenol (20g, 147mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (200ml). Bổ sung thêm metyl (2R)-2-hydroxypropanoat (Số đăng ký CAS: 17392-83-5, Journal of Organic Chemistry (1987), 52(22), 4978-84) (15,3g, 147mmol), triphenylphosphin (42,4g, 162mmol) và dietyl azodicarboxylat (28,1g, 162mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 15 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/500-1/100 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22g (hiệu suất: 67%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(7d)

(2S)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy]propanhydrazit

Hợp chất theo ví dụ 7(7c): metyl (2S)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy]propanoat (22g, 99mmol) được hòa tan trong etanol (220ml). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (19,8g, 396mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 13 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,9g (hiệu suất: 77%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(7e)

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[4-(4-metyl-5-{(1S)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]-1H-1,2,3-triazol

Hợp chất theo ví dụ 7(7b): tert-butyl [4-(metylcarbamothioyl)bixyclo[2,2,2]octa-1-yl]carbamat (900mg, 3,02mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml). Bổ sung thêm metyl iodua (3,38ml, 54,4mmol) và kali cacbonat (1,25g, 9,06mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 15 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong tert-butanol (20ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 7(7d): (2S)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy] propan hydrazit (1,07g, 4,80mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 60 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/100-1/40 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl [4-(4-metyl-5-{(1S)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[2,2,2]octa-1-yl]carbamat ở dạng chất dầu mầu vàng.

Tert-butyl[4-(4-metyl-5-{(1S)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[2,2,2]octa-1-yl]carbamat (800mg, 1,71mmol) được hòa tan trong etyl axetat (5ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (2,14ml, 8,56mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong diclometan (5ml). Bổ sung thêm trietylamin (1,37ml, 9,88mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (676mg, 2,37mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Trong số 800mg phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, 400mg phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung thêm đồng (I) iodua (192mg, 1,01mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,27ml, 1,5mmol) và hợp chất theo ví dụ 6(6c): 1-[(1R)-1-(4-etynylphenyl)etyl] azetidin (187mg, 1,01mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/50-1/10 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (200mg (hiệu suất: 24%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 8

(3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin

(8a)

tert-butyl [(3R,6S)-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-yl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 4(4d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol (210mg, 0,57mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10ml) và nước (1ml). Bổ sung thêm tert-butyl [(3R,6S)-6-etynyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]carbamat (Số đăng ký CAS: 881657-41-6, WO2006032466) (141mg, 0,62mmol), natri ascorbat (45,5mg, 0,23mmol) và đồng (II) sulfat pentahydrat (28mg, 0,11mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol, và chất rắn kết tủa được hòa tan và etyl axetat và nước natri bicarbonat bão hoà. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/2-0/1 (thể tích/thể tích), metanol/etyl axetat = 1/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (252mg (hiệu suất: 74%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(8b)

(3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin

Hợp chất theo ví dụ 8(8a): tert-butyl [(3R,6S)-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-yl]carbamat (249mg, 0,42mmol) được hòa tan trong metanol (4ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-1,4-dioxan (8ml, 32mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/1 (thể tích/thể tích)]. Bổ sung axetonitril vào sản phẩm thô thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được (3R,6S)-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin (179mg) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(3R,6S)-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin (83mg, 0,17mmol) thu được được hòa tan trong diclometan (8ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,28ml, 3,7mmol), axit axetic (0,06ml, 3,7mmol) và natri triaxetoxybohydrua (760mg, 3,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol, diclometan và nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/2-1/0, metanol/etyl axetat = 15/85 (thể tích/thể tích)]. Bổ sung axetonitril vào sản phẩm thô thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (93mg (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 9

N,N-dimetyl-1-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-oxabixyclo[2,2,2]octan-4-amin

(9a)

tert-butyl (1-etynyl-2-oxabixyclo[2,2,2]oct-4-yl)carbamat

tert-butyl (1-formyl-2-oxabixyclo[2,2,2]oct-4-yl)carbamat (PharmaBlock, Inc., Số catalog: PBJL0125) (500mg, 1,96mmol) được hòa tan trong metanol (7,8ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (541mg, 3,92mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,35ml, 2,35mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và nước, và sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan. Bổ sung nước vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (474mg (hiệu suất: 96%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(9b)

tert-butyl N-[trans-4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 3(3b): metyl trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metyl-xyclohexan carboxyimidothioat (200mg, 0,70mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 1(1a): 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (164mg, 0,70mmol) theo ví dụ 1 (1a) và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 8 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-0/1, etyl axetat/metanol = 7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (216mg (hiệu suất: 68%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(9c)

trans-4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexanamin

Hợp chất theo ví dụ 9(9b): tert-butyl N-[trans-4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl]carbamat (216mg, 0,48mmol) được hòa tan trong diclometan (3ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (3ml, 39mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 27 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong metanol (5ml) và khử muối bằng Amberlyst A-26 (OH) (Sigma-Aldrich, Số catalog: 542571). Nước giải hấp được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160mg (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(9d)

3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 9(9c): trans-4-[4-metyl-5-[[3-(triflometyl)phenoxy]metyl]-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexanamin (300mg, 0,85mmol) được hòa tan trong diclometan (8ml). Bổ sung thêm trietylamin (0,59ml, 4,2mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (0,29g, 1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (283mg (hiệu suất: 88%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(9e)

tert-butyl (1-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-oxabixyclo[2,2,2]oct-4-yl)carbamat

Hợp chất theo ví dụ 9(9d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (500mg, 1,31mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (7ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 9 (9a): tert-butyl (1-etynyl-2-oxabixyclo [2,2,2] octa-4-yl) carbamat (363mg, 1,45mmol), và sau đó bổ sung dung dịch chứa tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (140mg, 0,26mmol) và tetrakis(axetonitril)đồng (I) hexaflophosphat (98mg, 0,26mmol) trong tetrahydrofuran

(1ml) và nước (0,2ml), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, và sau đó để yên trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol và diclometan, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Bổ sung etyl axetat vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (756mg (hiệu suất: 91%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(9f)

N,N-dimetyl-1-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-oxabixyclo[2,2,2]octan-4-amin

Hợp chất theo ví dụ 9(9e): tert-butyl (1-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-2-oxabixyclo [2,2,2]octa-4-yl)carbamat (750mg, 1,19mmol) được hòa tan trong diclometan (3ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,91ml, 11,9mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Sau khi hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và cô đồng sôi với toluen, phần cặn được hòa tan trong diclometan (5ml) và metanol (2ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,55ml, 7,4mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (2,1g, 9,9mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được để yên trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)]. Bổ sung etyl axetat và hexan vào chất cặn thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320mg (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 10

4-[4-(azetidin-1-ylmetyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol

(10a)

Metyl 4-(azetidin-1-ylcarbonyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat

Axit 4-(metoxycarbonyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic (Số đăng ký CAS:18720-35-9, WO2001034610) (3g, 14,1mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50ml). Bổ sung thêm azetidin hydroclorua (1,22g, 13,0mmol), trietylamin (5,88ml, 42,4mmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (6,45g, 17,0mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 15 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3g (hiệu suất: 65%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(10b)

Azetidin-1-yl[4-(hydroxymetyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]metanon

Bổ sung lithi nhôm hydrua (453mg, 11,9mmol) vào tetrahydrofuran (30ml). Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 10(10a): metyl 4-(azetidin-1-ylcarbonyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat (1g, 3,98mmol) trong tetrahydrofuran (10ml), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 30 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước (1ml), dung dịch nước natri hydroxit 15% (1ml), và nước (1ml). Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (820mg (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(10c)

4-(azetidin-1-ylcarbonyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carbaldehyt

Dimetylsulfoxit (269mg, 3,44mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml). Dung dịch chứa oxalyl clorua (546mg, 4,31mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt dung dịch theo ví dụ 10(10b): azetidin-1-yl [4-(hydroxymetyl)bixyclo [2,2,2]oct-1-yl]metanon (600mg, 2,87mmol) trong diclometan

(5ml) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung trietylamin (3ml), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút, và làm nóng dần đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó khuấy trong 10 phút.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Bổ sung nước vào, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (550mg (hiệu suất: 71%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(10d)

Azetidin-1-yl(4-etynylbixyclo[2,2,2]oct-1-yl)metanon

Hợp chất theo ví dụ 10(10c): 4-(azetidin-1-ylcarbonyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-carbaldehyt (550mg, 2,65mmol) được hòa tan trong metanol (15ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (1,10g, 7,95mmol) và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (763mg, 3,98mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (20ml), và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 1/5 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280mg (hiệu suất: 52%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(10e)

4-[4-(azetidin-1-ylmetyl)bixyclo[2,2,2]oct-1-yl]-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol

Hợp chất theo ví dụ 10(10d): azetidin-1-yl(4-etynylbixyclo[2,2,2]oct-1-yl]metanon (260mg, 1,28mmol) và ví dụ 9(9d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (486mg, 1,28mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (5ml) và nước (5ml). Bổ sung thêm natri ascorbat (51mg, 0,26mmol) và đồng (II) sulfat pentahydrat (32mg, 0,13mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 15 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (30ml), và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa

giải: metanol/diclometan = 1/15 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (321mg (hiệu suất: 44%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 11

N,N-dimetyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}bixyclo[2,2,2]octan-1-amin

4-etynyl-N,N-dimetylbixyclo[2,2,2]octan-1-amin (Số đăng ký CAS: 96454-76-1, J. Org. Chem. 1985, 50, 2551-2557) (100mg, 0,56mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml) và nước (5ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 9(9d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (215mg, 0,56mmol), natri ascorbat (11mg, 0,56mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (18mg, 0,11mmol), và hỗn hợp được khuấy thêm ở 60°C trong 3 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/1 (thể tích/thể tích), ammonia nước 0,1%] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (96mg (hiệu suất: 30%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 12

N,N-dimetyl-3-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}bixyclo[1,1,1]pentan-1-amin

tert-butyl (3-etynylbixyclo[1,1,1]pent-1-yl)carbamat (Số đăng ký CAS:1638761-54-2, WO2015141616) (150mg, 0,72mmol) được hòa tan trong tert-butanol (4ml) và nước (4ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 9(9d): 3-(trans-4-azidoxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (303mg, 0,8mmol), natri ascorbat (29mg, 0,15mmol) và đồng (II) sulfat pentahydrat (18mg, 0,07mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 24 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký silica gel lớp mỏng [dung môi phát triển: metanol/diclometan = 1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl (3-{1-[trans-4-(4-

metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}bixyclo[1,1,1]pent-1-yl)carbamat (220mg) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Tert-butyl (3-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}bixyclo[1,1,1]pent-1-yl)carbamat (220mg) thu được được hòa tan trong etyl axetat (2ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (2ml, 8mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong metanol (8ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,32ml, 1,2mmol), axit axetic (0,011ml, 0,19mmol) và natri xyanobohydrua (95,9mg, 1,53mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/50-1/10 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (157mg (hiệu suất: 80%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 13

4-flo-1-metyl-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

(13a)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-(metylcarbamothioyl)tetrahydropyran-3-yl]carbamat

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-(metylcarbamoyl)tetrahydropyran-3-yl]carbamat (Số đăng ký CAS: 1398570-72-3, WO2012121361) (914mg, 3,5mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20ml). Bổ sung thuốc thử Lawesson (1,6g, 3,9mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 15 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (580mg (hiệu suất: 59%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(13b)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 13(13a): tert-butyl N-[(3R,6S)-6-(metylcarbamothioyl)tetrahydropyran-3-yl]carbamat (580mg, 2,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (351mg, 2,5mmol) và metyl iodua (600mg, 4,2mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 23 giờ trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được hòa tan trong 1,4-dioxan (20ml) và bổ sung dung dịch 2-(3-isopropylphenoxy)axetohydrazit (441mg, 2,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 30 phút.

Sau khi làm lạnh, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (499mg (hiệu suất: 63%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(13c)

(3R,6S)-6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]tetrahydropyran-3-amin

Hợp chất theo ví dụ 13(13b): tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamat (499mg, 1,6mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-4/6 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (377mg (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(13d)

3-[(2S,5R)-5-azidotetrahydro-2H-pyran-2-yl]-4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 13(13c): (3R, 6S)-6-[5-[(3-isopropylphenoxy)metyl]-4-metyl-1,2,4-triazol-3-yl]tetrahydropyran-3-amin (300mg, 0,91mmol) được hòa tan trong axetonitril (50ml). Bổ sung thêm trietylamin (0,63ml, 4,5mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (0,31g, 1,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (295mg (hiệu suất: 91%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(13e)

tert-butyl 4-flo-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 13(13d): 3-[(2S,5R)-5-azidotetrahydro-2H-pyran-2-yl]-4-metyl-5-{[3-propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (200mg, 0,56mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (7ml). Bổ sung thêm tert-butyl 4-etynyl-4-flopiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 191327-86-3, WO1997018202) (140mg, 0,62mmol) được bổ sung, sau đó dung dịch chứa tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (59,6mg, 0,11mmol) và tetrakis (axetonitril) đồng (I) hexaflophosphat (41,8mg, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và nước (0,2ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, và được để yên trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol, diclometan và axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (565mg (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(13f)

4-flo-1-metyl-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 13(13e): tert-butyl 4-flo-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (400mg, 0,55mmol) được hòa tan trong diclometan (1,4ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,42ml, 5,48mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Sau khi chất thu được được cô dưới áp suất giảm và cô đồng sôi với toluen, phần cặn được hòa tan trong diclometan (2ml) và metanol (2ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,2ml, 2,7mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (698mg, 3,29mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg (hiệu suất: 5,5%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 14

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(propan-2-yl)benzyl]-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin

(14a)

4-(4-metoxybenzyl)-2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-on

4-(4-metoxybenzyl)morpholin-3-on (Số đăng ký CAS: 570398-19-5, WO2003061652) (6g, 27,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (100ml). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch lithi diisopropylamin-tetrahydrofuran (2M, 17,6ml) vào đó ở -78°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung thêm 1-(bromometyl)-3-isopropylbenzen (Số đăng ký CAS: 75369-42-5, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 642-645) (7,51g, 35,3mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5g (hiệu suất: 52%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

(14b)

2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-on

Bổ sung axit trifloaxetic (100ml, 1,31 mol) vào hợp chất theo ví dụ 14(14a) 4-(4-metoxybenzyl)-2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-on (5g, 14,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 36 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3g (hiệu suất: 91%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(14c)

2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-thion

Hợp chất theo ví dụ 14(14b): 2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-on (3g, 12,9mmol) được hòa tan trong toluen (30ml). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (3,12g, 7,72mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/5 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7g (hiệu suất: 53%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(14d)

Metyl trans-4-azidoxyclohexancarboxylat

Metyl trans 4-aminoxyclohexan carboxylat hydroclorua (Số đăng ký CAS: 61367-07-5, WO2003082847) (8g, 41mmol) được hòa tan trong diclometan (100ml).

Bổ sung thêm trietylamin (28,6ml, 207mmol) và 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (13g, 45,4mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/5 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5g (hiệu suất: 66%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(14e)

tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

tert-butyl 4-etynyl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 275387-83-2, WO2000035908) (7,38g, 32,8mmol) được hòa tan trong tert-butanol (60ml) và nước (60ml). Hợp chất theo ví dụ 14(14d) metyl trans-4-azidoxyclohexan carboxylat (5g, 27,3mmol), natri ascorbat (541mg, 2,73mmol) và đồng (II) sulfat pentahydrat (341mg, 1,36mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/3 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10g (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

(14f)

tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 14(14e): tert-butyl 4-hydroxy-4-{1-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (10g, 24,5mmol) được hòa tan trong diclometan (80ml). Bổ sung thêm (dietylamino)sulfur triflorua (3,23ml, 24,5mmol) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch kali cacbonat nước bão hòa và nước muối

bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/5-1/1 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7g (hiệu suất: 70%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

(14g)

tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(hydrazinylcarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 14(14f): tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (3g, 7,31mmol) được hòa tan trong etanol (20ml). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (1,81ml, 36,5mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ.

Dung môi được chưng cất từ hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8g (hiệu suất: 93%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(14h)

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(propan-2-yl)benzyl]-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin

Hợp chất theo ví dụ 14(14c): 2-[3-(propan-2-yl)benzyl]morpholin-3-thion (800mg, 3,2mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml). Bổ sung thêm metyl iodua (1ml, 16mmol) và kali cacbonat (0,67g, 4,8mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ.

Trong số 800mg sản phẩm thô thu được bằng cách loại bỏ các chất không hoà tan bằng cách lọc và cô dung dịch gốc, 400mg sản phẩm thô được hòa tan trong rượu isopropyl (10ml) và hợp chất theo ví dụ 14(14g): tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(hydrazinylcarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (400mg, 0,97mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/100-1/50 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 4-flo-4-[1-(trans-4-{8-[3-

(propan-2-yl)benzyl]-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin-3-yl}xyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (350mg) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Tert-butyl 4-flo-4-[1-(trans-4-{8-[3-(propan-2-yl)benzyl]-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin-3-yl}xyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (300mg, 0,49mmol) được hòa tan trong metanol (3ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-metanol (1,2ml, 4,8mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong metanol (10ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,12ml, 1,7mmol), trietylamin (0,21ml, 1,5mmol), axit axetic (0,09ml, 1,5mmol) và natri xyanobohydrua (74mg, 1,2mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (116mg (hiệu suất: 22%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 15

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin

(15a)

3-[3-(triflometyl)phenoxy]piperidin-2-on

3-(triflometyl)phenol (Số đăng ký CAS: 98-17-9, WO2000053611) (640mg, 3,95mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15ml). Bổ sung thêm 3-hydroxypiperidin-2-on (Số đăng ký CAS: 19365-08-3, Journal of Organic Chemistry (1994), 59 (17), 5084-7) (500mg, 4,34mmol), triphenylphosphin (1,14g, 4,34mmol) và dietyl azodicarboxylat (756mg, 4,34mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký

cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/1-1/2 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,72g (hiệu suất: 70%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(15b)

3-[3-(triflometyl)phenoxy]piperidin-2-thion

Hợp chất theo ví dụ 15(15a): 3-[3-(triflometyl)phenoxy]piperidin-2-on (700mg, 2,7mmol) được hòa tan trong toluen (20ml). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (1,1g, 2,7mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/2 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400mg (hiệu suất: 54%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(15c)

tert-butyl 4-flo-4-[1-(trans-4-{8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}xyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 15(15b): 3-[3-(triflometyl)phenoxy]piperidin-2-thion (200mg, 0,73mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung thêm metyl iodua (0,45ml, 7,27mmol) và kali cacbonat (0,30g, 2,2mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 66°C trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 14(14g): tert-butyl 4-flo-4-{1-[trans-4-(hydrazinylcarbonyl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin-1-carboxylat (500mg, 1,2mmol) và trietylamin (0,51ml, 3,7mmol) trong rượu isopropyl (5ml), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/ diclometan = 1/100-1/60 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (380mg (hiệu suất: 49%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(15d)

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin

Hợp chất theo ví dụ 15(15c): tert-butyl 4-flo-4-[1-(trans-4-{8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl}xyclohexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]piperidin-1-carboxylat (380mg, 0,6mmol) được hòa tan trong etyl axetat (5ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (0,75ml, 3mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 10 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong metanol (5ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,08ml, 1,1mmol), trietylamin (0,29ml, 2,1mmol), và axit axetic (0,06ml, 1,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri xyanobohydrua (88mg, 1,4mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2,5 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao [dung môi phát triển: etyl axetat] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (58mg (hiệu suất: 15%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 16

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}piperidin

(16a)

4-iodo-N-metylbenzencarbothioamit

4-iodo-N-metylbenzenamit (Số đăng ký CAS: 89976-43-2, WO2009016253) (21,3g, 81,4mmol) và thuốc thử Lawesson (34,6g, 85,5mmol) được hoà tan trong toluen (400ml) và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: diclometan]. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng cách bổ sung hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,8g (hiệu suất: 97%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(16b)

3-(4-iodophenyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 16(16a): 4-iodo-N-metylbenzencarbothioamit (21,8g, 78,7mmol) được hòa tan trong axeton (450ml). Bổ sung thêm metyl iodua (24,5ml, 393mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66,5 giờ.

Sau khi chất thu được được cô dưới áp suất giảm và cô đồng sôi với toluen, etyl axetat và nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri thiosulfat 10% nước và nước muối bão hoà, và hỗn hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol (500ml), và 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (12,3g, 52,4mmol) theo ví dụ 1(1a) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 21 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, diisopropyl ete được bổ sung vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23g (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(16c)

3-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 16(16b): 3-(4-iodophenyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (1,04g, 2,26mmol), 4-bromo-1H-pyrazol (Số đăng ký CAS: 2075-45-8, WO2003016275) (434mg, 2,95mmol) và kali phosphat (1,44g, 6,78mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (12ml). Bổ sung thêm đồng (I) iodua (110mg, 0,58mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 160°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ và chiếu xạ vi sóng.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung cô ammonia nước và nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat =

1/1-0/1, tetrahydrofuran/etyl axetat = 2/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (529mg (hiệu suất: 49%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(16d)

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Hợp chất theo ví dụ 16(16c): 3-[4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (519mg, 1,11mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Số đăng ký CAS: 1462950-11-2, US 20130261106) (574mg, 2,21mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (72mg, 0,11mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20ml). Bổ sung thêm natri cacbonat nước 2N (2,21ml, 4,42mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 17 giờ dưới khí quyển nitơ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel polyetylenimin (PEI) [dung môi rửa giải: tetrahydrofuran/etyl axetat = 1/1 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng cách bổ sung rượu isopropyl. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng diamin (DNH) sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-0/1), tetrahydrofuran/etyl axetat = 1/1 (thể tích/thể tích)]. Rượu isopropyl được bổ sung vào sản phẩm thô thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (361mg (hiệu suất: 66%)) ở dạng chất rắn mầu trắng nhờ.

(16e)

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 16(16d): 1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1,2,3,6-tetrahydropyridin (315mg, 0,637mmol) và paladi 10% trên chất xúc tác cacbon (50mg) được bổ sung vào etanol (12ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

2 giờ dưới khí quyển hydro. Sau đó nhiệt độ được nâng lên đến 70°C, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao. Sau khi axetonitril được chưng cất dưới áp suất giảm, kali cacbonat được bổ sung vào chất cặn thu được để điều chính pH đến khoảng 8. Sau đó, natri clorua được bổ sung vào dung dịch nước bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Bổ sung hexan/rượu isopropyl (1/1 (thể tích/thể tích)) vào phần cặn cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (223mg (hiệu suất: 71%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

Ví dụ 17

3-(trans-4-{4-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

(17a)

Metyl trans-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancarboxylat

Metyl cis-4-[(metylsulfonyl)oxy]xyclohexan carboxylat (Số đăng ký CAS: 1959557-93-7, US 20160185785) (70g, 296mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (12ml). Bổ sung thêm 4-bromo-1H-pyrazol (Số đăng ký CAS: 2075-45-8, WO2003016275) (47,9g, 326mmol) và kali cacbonat (81,9g, 592mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/100-1/10 (thể tích/thể tích)]] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32g (hiệu suất: 38%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17b)

trans-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancarbohydrazit

Hợp chất theo ví dụ 17(17a): metyl trans-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancarboxylat (8g, 27,9mmol) được hòa tan trong etanol (80ml). Bổ sung

hydrazin monohydrat (14,2g, 279mmol) vào và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 10 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5g (hiệu suất: 81%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17c)

N-metyl-2-[3-(triflometyl)phenoxy]etanthioamit

N-metyl-2-[3-(triflometyl)phenoxy] axetamit (Số đăng ký CAS: 87964-42-9, JP58134048) (300g, 1,29 mol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,5 L). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (313g, 774mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/25-1/15 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (220g (hiệu suất: 68%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17d)

Metyl N-metyl-2-[3-(triflometyl)phenoxy]etanimidothioat

Hợp chất theo ví dụ 17(17c): N-metyl-2-[3-(triflometyl)phenoxy]etanthioamit (210g, 843mmol) và kali cacbonat (233g, 1,69 mol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (2 L). Bổ sung thêm metyl iodua (262ml, 4,21 mol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ các chất không hoà tan, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (220g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(17e)

3-[trans-4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 17(17b): trans-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexan carbohydrazit (6,5g, 22,6mmol) được hòa tan trong rượu isopropyl (100ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 17(17d): metyl N-metyl-2-[3-

(triflometyl)phenoxy]etanamidothioat (5,96g, 22,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 20 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/20-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5g (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17f)

tert-butyl (4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohex-3-en-1-yl)carbamat

Hợp chất theo ví dụ 17(17e): 3-[trans-4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (2,50g, 5,16mmol), tert-butyl[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxoboran-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat (Số đăng ký CAS: 1251732-64-5, WO2010118207) (2,50g, 7,74mmol) và xesi cacbonat (5,05g, 15,5mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (50ml). Bổ sung thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi (II) diclorua (302mg, 0,41mmol) ở 10°C, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: tetrahydrofuran/etyl axetat = 1/1 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng cách bổ sung rượu isopropyl. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng diamin (DNH) sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/100 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1g (hiệu suất: 68%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17g)

tert-butyl (trans-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)carbamat

chất xúc tác paladi cacbon 10% (500mg) được tạo huyền phù trong etanol (100ml). Bổ sung hợp chất theo ví dụ 17(17f): tert-butyl (4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-

yl}xyclohex-3-en-1-yl)carbamat (2,1g, 3,5mmol) vào đó ở 10°C, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 12 giờ dưới khí quyển hydro.

Sau khi thanh lọc bằng nitơ, paladi-cacbon được lọc ra. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tán bằng dầu ete/etyl axetat (10/1 (thể tích/thể tích)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (960mg (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(17h)

3-(trans-4-{4-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 17(17g): tert-butyl (trans-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl} xyclohexyl) carbamat (860mg, 1,43mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (5ml, 20mmol) ở 10°C và hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 2 giờ.

Phần cặn cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol (80ml). Bổ sung thêm 1,3-dibromopropan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: D0202) (270mg, 1,34mmol) và diisopropyletylamin (203mg, 2,01mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110mg (hiệu suất: 61%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 18

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}piperidin

(18a)

N,N-dimetyl-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit

4-iodo-N,N-dimetyl-1H-imidazol-1-sulfonamit (Số đăng ký CAS: 135773-25-0, WO2009023179) (234mg, 0,78mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5ml) và nước (1ml). Bổ sung thêm 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-1,2,3,6-

tetrahydropyridin (Số đăng ký CAS: 1462950-11-2, US 20130261106) (300mg, 1,34mmol), kali cacbonat (270mg, 1,95mmol) và bis (triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (60mg, 0,09mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 30 phút trong khi chiếu xạ vi sóng.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat được bổ sung, sau đó hỗn hợp được lọc. Chất lọc được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 3/2-1/1 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/97, metanol/diclometan = 1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (550mg (hiệu suất: 62%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(18b)

4-(1H-imidazol-4-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin dihydroclorua

Hợp chất theo ví dụ 18(18a): N,N-dimetyl-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-sulfonamit (550mg, 2,0mmol) được bổ sung axit clohydric đậm đặc (lượng dư), và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 15 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được rửa bằng cách bổ sung dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (500mg (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(18c)

4-(1H-imidazol-4-yl)-1-metylpiperidin dihydroclorua

Hợp chất theo ví dụ 18(18b): 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin hydroclorua (500mg, 3,0mmol) được hòa tan trong metanol (25ml) và nước (1ml). Bổ sung thêm chất xúc tác paladi hydroxit cacbon 20% (50mg) và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ.

Paladi-cacbon được lọc ra và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (460mg (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(18d)

1-metyl-4-{1-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}piperidin

Hợp chất theo ví dụ 18(18c): 4-(1H-imidazol-4-yl)-1-metylpiperidin hydroclorua (460mg, 2,28mmol), và hợp chất theo ví dụ 16(16b): 3-(4-iodophenyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (838mg, 1,82mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (5ml). Bổ sung thêm đồng (I) iodua (173mg, 0,91mmol) và kali phosphat (1,9g, 8,96mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 160°C trong 2 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng, dưới khí quyển nitơ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-5/95 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100mg (hiệu suất: 9%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 19

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

(19a)

Metyl trans-4-(metylcarbamoyl)xyclohexancarboxylat

axit trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexan carboxylic (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: M2526) (25,3g, 136mmol) được hòa tan trong diclometan (400ml). Bổ sung thêm trietylamin (56,6ml, 408mmol), metylamin hydroclorua (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: M0138) (18,4g, 272mmol), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (0,93g, 130mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (29,5g, 154mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và axit clohydric 1N, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm và chất rắn kết tủa được pha loãng bằng hexan và chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,7g (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19b)

Metyl trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19a): metyl trans-4-(metylcarbamoyl)xyclohexancarboxylat (19g, 95,5mmol) được hòa tan trong toluen (400ml). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (21,3g, 52,5mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 8 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: diclometan/etyl axetat = 9/1-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,6g (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19c)

Metyl trans-4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19b): metyl trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexan carboxylat (1,5g, 5,7mmol) được hòa tan trong axeton (400ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (26,5g, 192mmol) và metyl iodua (15,9ml, 256mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, diclometan được bổ sung vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục 29,4g (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19d)

Metyl trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19c): metyl trans-4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]xyclohexancarboxylat (0,2g, 0,7mmol) được hòa tan trong etanol (200ml). Hợp chất theo ví dụ 1(1a): 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (10,5g, 44,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, diclometan và axit clohydric 1N được bổ sung vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan, và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etyl axetat. Bổ sung thêm hexan, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,3g (hiệu suất: 69%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19e)

[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]metanol

Bổ sung dung dịch lithi nhôm hydrua-tetrahydrofuran (2,5M, 7,5ml) vào hỗn dịch chứa hợp chất theo ví dụ 19(19d) of metyl trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexancarboxylat (4,97g, 12,5mmol) trong tetrahydrofuran (120ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước (0,33ml), dung dịch nước natri hydroxit 15% (0,34ml), và nước (1ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó lọc với celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,9g (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19f)

trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexancarbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 19(19e): [trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl] metanol (4,9g, 13,3mmol) được hòa tan trong diclometan (130ml). Bổ sung thêm Dess-Martin periodinan (6,75g, 15,9mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó nhiệt độ phản ứng được nâng đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ.

Bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,3g (hiệu suất: 88%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(19g)

3-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 19(19f): trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexancarbaldehyt (4,8g, 13mmol) được hòa tan trong metanol (100ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (3,5g, 26mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (3g, 16mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với axit clohydric 1N, và sau đó metanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/2-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5g (hiệu suất: 93%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19h)

1,5-anhydro-2-azido-6-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol

2,6-anhydro-1-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-3,4-dideoxy-D-threo-hexitol (Số đăng ký CAS: 216098-97-4, Journal of Organic Chemistry (1998), 63 (23), 8133-8144) (3,86g, 15,7mmol) được hòa tan trong pyridin (10ml). Bổ sung thêm para-toluensulfonyl clorua (3,6g, 18,8mmol) và một lượng chất xúc tác N,N-dimetyl-4-aminopyridin, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải:

hexan/etyl axetat = 9/1-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được 2,6-anhydro-1-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-3,4-dideoxy-5-O-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-D-threo-hexitol (1,5 g) ở dạng chất dầu không mầu.

2,6-anhydro-1-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-3,4-dideoxy-5-O-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-D-threo-hexitol (4,89g, 12,2mmol) thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (80ml). Bổ sung thêm natri azit (2,49g, 38,3mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Sau đó nhiệt độ phản ứng được nâng đến 100°C, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1N, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hoà và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/2 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5g (hiệu suất: 40%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(19i)

1,5-anhydro-6-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 19(19g): 3-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (2g, 5,5mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30ml) và nước (5ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 19(19h): 1,5-anhydro-2-azido-6-O-[tert-butyl(dimetyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol (1,8g, 6,1mmol), natri ascorbat (0,22g, 1,1mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,14g, 0,55mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng tetrahydrofuran và etyl axetat, và trung hoà với axit clohydric 1N. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6g (hiệu suất: 76%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19j)

1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 19(19i): 1,5-anhydro-6-O-[tert-butyl (dimetyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol (2,6g, 4,2mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30ml). Bổ sung thêm dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran (1M, 6,3ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và diclometan, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-0/1, metanol/etyl axetat = 25/75 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1g (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(19k)

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 19(19j): 1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol (1g, 1,9mmol) và lutidin (0,41g, 3,9mmol) được hoà tan trong diclometan (25ml). Bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrua (0,68g, 2,4mmol) vào đó ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, và sau đó nhiệt độ được nâng lên đến -40°C. Bổ sung azetidin (1,1g, 19mmol), và hỗn hợp được khuấy ở -40°C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ làm nóng lên đến nhiệt độ trong phòng.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-0/1, metanol/etyl axetat =

15/85 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,61g (hiệu suất: 57%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 20

2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin

(20a)

Metyl trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19c): metyl trans-4-[(metylimino) (metylsulfanyl)metyl] xyclohexancarboxylat (18g, 78,4mmol) được hòa tan trong etanol (200ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 5(5a): 2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}axetohydrazit (25,7g, 78,4mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được pha loãng bằng diclometan. Bổ sung thêm axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (thể tích/thể tích), etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32g (hiệu suất: 83%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(20b)

{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}metanol

Hợp chất theo ví dụ 20(20a): metyl trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarboxylat (24,9g, 50,6mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (300ml). Bổ sung thêm dung dịch lithi nhôm hydrua-tetrahydrofuran (2,5M, 20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước (2ml), dung dịch nước natri hydroxit 15% (2ml), và nước (6ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được

pha loãng bằng etyl axetat và sau đó lọc với celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,4g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(20c)

trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 20(20b):{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}metanol (18,8g, 40,5mmol) được hòa tan trong diclometan (250ml). Bổ sung thêm Dess Martin periodinan (19g, 44,6mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (250ml) vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy. Bổ sung thêm lần lượt diclometan và natri thiosulfat 10% nước, và hỗn hợp được lọc bằng celite. Dung dịch phản ứng được chiết bằng diclometan, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5g (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(20d)

3-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 20(20c): trans-4-[5-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarbaldehyt (5,03g, 10,9mmol) được hòa tan trong metanol (50ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (3,01g, 21,8mmol) và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,64ml, 10,9mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Bổ sung thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,93g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(20e)

[5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol

Hợp chất theo ví dụ 20(20d): 3-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol (4,93g, 10,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50ml). Bổ sung thêm tetrabutyl amoni florua hydrat (3,61g, 12,9 mmmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối bão hoà và sau đó làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung etyl axetat, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (504mg (hiệu suất: 21%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(20f)

2-{[5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}-4-(triflometyl)pyridin

Hỗn dịch chứa hợp chất theo ví dụ 20(20e): [5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol (504mg, 2,30mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung natri hydrua (63%) (105mg, 2,76mmol) và 2-flo-4-(triflometyl)pyridin (455mg, 2,76mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ.

Dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, và dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3, etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (715mg (hiệu suất: 85%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(20g)

tert-butyl {trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}carbamat

2-(flometyl)propan-1,3-diol (Số đăng ký CAS: 1036393-01-7, WO2008078424) (6,06g, 56,1mmol) được hòa tan trong diclometan (400ml). Bổ sung thêm N,N-

diisopropyletylamin (97,6ml, 561mmol). Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và anhydrua của axit triflometansulfonic (19,8ml, 118mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp được khuấy và làm nóng lên đến -20°C. Bổ sung thêm tert-butyl (trans-4-aminoxyclohexyl) carbamat (Angene Chemical Private Limited, Số catalog: AGN-PC-0O51A3) (12g, 56,1mmol) ở -20°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong diclometan, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng etyl axetat, và các chất không hoà tan được lọc ra. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,09g (hiệu suất: 50%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(20h)

trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexanamin dihydroclorua

Hợp chất theo ví dụ 20(20g): tert-butyl {trans-4-[3-(flometyl) azetidin-1-yl] xyclohexyl} carbamat (22,2g, 77,5mmol) được hòa tan trong etanol (100ml). Bổ sung thêm axit clohydric 5N (200ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol. Bổ sung nhỏ giọt dietyl ete vào, và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20g (hiệu suất: 97%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(20i)

2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin

Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]amin (40,9mg, 0,0772mmol) và tetrakis(axetonitril) đồng (I) hexaflophosphat (28,8mg, 0,0772mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (1ml) và nước (0,1ml) để điều chế chất xúc tác.

Bổ sung lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,47ml, 2,7mmol) và nước (0,5ml) vào hỗn dịch chứa hợp chất theo ví dụ 20(20h): trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexan amin hydroclorua (100mg, 0,386mmol) trong axetonitril (4ml). Trong khi hòa tan, bổ sung 2-azido-1,3-dimetylimidazolini hexaflophosphat (110mg, 0,39mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó hợp chất theo ví dụ 20(20f): (2-{[5-(trans-4-etynylxyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}-4-(triflometyl)pyridin (169mg, 0,46mmol) và bổ sung chất xúc tác ở trên ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (168mg (hiệu suất: 76%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 21

3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

(21a)

Etyl 4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohex-3-en-1-carboxylat

Etyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 10490004-32-1, WO2008099221) (200g, 714mmol) và 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (Số đăng ký CAS: 82099-98-7, WO2008092891) (150g, 649mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (900ml). Bổ sung thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi (II) diclorua (23,8g, 32,5mmol) và dung dịch xesi cacbonat nước (423g, 1,3 mol) (100ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ.

Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước muối bão hoà. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/20-1/15 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160g (hiệu suất: 81%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(21b)

trans-4-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohexancarbohydrazit

Paladi 10% trên chất xúc tác cacbon (24 g) được tạo huyền phù trong etanol (1,5l). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 21(21a): etyl 4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohex-3-en-1-carboxylat (160g, 526mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ dưới khí quyển hydro.

Sau khi thanh lọc bằng nitơ, paladi-cacbon được lọc ra. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (1,5l). Dung dịch thu được được bổ sung natri hydrua (60%) (41,8g, 1,04 mol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ dưới khí quyển nitơ.

Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung hydrazin monohydrat (500g, 9,79 mol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45g (hiệu suất: 39%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(21c)

4-metyl-3-[trans-4-(1H-pyrazol-4-yl)xyclohexyl]-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 21(21b): trans-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohexan carbohydrazit (45g, 154mmol) được hòa tan trong rượu isopropyl (500ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 17(17d): metyl N-metyl-2-[3-(triflometyl)phenoxy]etanimidothioat (60,8g, 185mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 36 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/100-1/50 (thể tích/thể tích)]. Chất cặn thu được được hoà tan trong etyl axetat (400ml)-metanol

(100ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (400ml, 1,6 mol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng được hòa tan bằng cách bổ sung diclometan và metanol, và rửa bằng nước natri bicarbonat bão hoà, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tán bằng etyl axetat và dầu ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,5g (hiệu suất: 92%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(21d)

3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol

cis-4-[(tert-butoxycarbonyl) amino] xyclohexyl metansulfonat (Số đăng ký CAS: 1007306-61-7, WO2011086053) (4,05g, 21,1mmol) và hợp chất theo ví dụ 21(21c): 4-metyl-3-[trans-4-(1H- pyrazol-4-yl)xyclohexyl]-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol (4g, 9,87mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (20ml). Bổ sung thêm natri hydrua (60%) (789mg, 19,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/60-1/20 (thể tích/thể tích)]. Tert-butyl (trans-4-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)carbamat (850mg) thu được được hòa tan bằng cách bổ sung diclometan. Dung dịch thu được được bổ sung axit clohydric 4N-etyl axetat (10ml, 40 mol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được hòa tan bằng cách bổ sung axetonitril (50ml). Dung dịch thu được được bổ sung 1,3-dibromopropan (1,7ml, 16,7mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,13ml, 22,3mmol))

ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (600mg (hiệu suất: 2,8%)) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 22

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

(22a)

1,5-anhydro-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-O-[tert-butyl(diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol

1,5-anhydro-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol (Số đăng ký CAS: 603130-12-7, WO2006125974) (3g, 13,0mmol) và imidazol (1,77g, 25,9mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (25ml). Bổ sung nhỏ giọt tert-butyldiphenylclosilan (3,74g, 13,6mmol) vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 55 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 19/1-7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,72g (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(22b)

2-amino-1,5-anhydro-6-O-[tert-butyl(diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 22(22a): 1,5-anhydro-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-O-[tert-butyl(diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol (6,72g, 13mmol) được hòa tan trong diclometan (30ml). Bổ sung thêm axit trifloaxetic (10ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt, etyl axetat/metanol = 4/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,53g (hiệu suất: 94%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(22c)

1,5-anhydro-2-[2-(tert-butoxycarbonyl)hydrazinyl]-6-O-[tert-butyl(diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 22(22b): 2-amino-1,5-anhydro-6-O-[tert-butyl(diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol (2,49g, 6,74mmol) được hòa tan trong diclometan (60ml). Bổ sung thêm dung dịch chứa tert-butyl 3-(triclometyl)oxadiridin-2-carboxylat (Số đăng ký CAS: 219547-77-0, WO2012074067) (1,15g, 4,38mmol) trong diclometan (5ml) ở -60°C và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ làm nóng lên.

Nhiệt độ phản ứng được nâng đến nhiệt độ trong phòng. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,72g (hiệu suất: 81%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(22d)

[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]axetaldehyt

Hỗn dịch chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (3,38g, 9,85mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung tert-butoxykali (1,11g, 9,85mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch này bằng cách sử dụng ống thông dò vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 19(19f): trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexancarbaldehyt (1,81g, 4,93mmol) trong tetrahydrofuran (25ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô

dưới áp suất giảm được hòa tan bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (40ml). Bổ sung thêm axit clohydric 1N (10ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được để yên trong 13 giờ trong tủ lạnh.

Hỗn hợp phản ứng được cô, và được pha loãng bằng etyl axetat. Bổ sung thêm nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng magie sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32g (hiệu suất: 71%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(22e)

2-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]prop-2-enal

Hợp chất theo ví dụ 22(22d): trans -4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]axetaldehyt (1,32g, 3,46mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (7ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (0,47ml, 17,3mmol) và L-prolin (0,12g, 1,04mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ.

Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối bão hoà. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,35g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(22f)

2-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]oxiran-2-carbaldehyt

Natri metoxit (0,196ml, 3,43mmol) được bổ sung hydro peroxit nước (30%) (0,65ml, 6,86mmol), và hỗn dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 22(22e): 2-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]prop-2-enal (1,32g, 3,46mmol) trong metanol (15ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri thiosulfat 10% nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,25g (hiệu suất: 89%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(22g)

1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 22(22c): 1,5-anhydro-2-[2-tert-butoxycarbonyl)hydrazinyl]-6-O-[tert-butyl (diphenyl)silyl]-2,3,4-trideoxy-D-erythro-hexitol (1,72g, 3,55mmol) được hòa tan trong metanol (10ml). Bổ sung thêm axit clohydric 5N (10ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau đó, nhiệt độ phản ứng được nâng lên 60°C, và hỗn hợp được khuấy trong 23 giờ.

Dung dịch phản ứng được cô, hoà tan trong metanol và được pha loãng bằng dietyl ete. Chất kết tủa thu được được lọc và chất rắn thu được được hòa tan trong metanol và cô một lần nữa để thu được 1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-hydrazinyl-D-erythro-hexitol hydroclorua (658mg) dưới dạng sản phẩm thô.

Hợp chất theo ví dụ 22(22f): 2-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]oxiran-2-carbaldehyt (1,25g, 3,05mmol) được hòa tan trong etanol (15ml). Bổ sung thêm natri hydro cacbonat (0,51g, 6,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa sản phẩm thô 1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-hydrazinyl-D-erythro-hexitol hydroclorua (623mg) trong etanol (5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan, và các chất không hoà tan được lọc, và chất lọc được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,41g (hiệu suất: 89%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(22h)

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}-D-erythro-hexitol

Hợp chất theo ví dụ 22(22g): 1,5-anhydro-2,3,4-trideoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}-D-erytro-hexitol (100mg, 0,19mmol) được hòa tan trong diclometan (4ml). Bổ sung thêm 2,6-lutidin (0,0448ml, 0,385mmol) và anhydrua của axit triflometansulfonic (0,0388ml, 0,231mmol) ở -30°C và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung azetidin (44mg, 0,77mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó khuấy ở 50°C trong khi gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (49,7mg (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 23

4-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]morpholin

(23a)

tert-butyl 2-[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat

4-(morpholin-4-yl)xyclohexanon (Số đăng ký CAS: 139025-93-7, WO2008095943) (6g, 29,47mmol) được hòa tan trong dicloetan (40ml). Bổ sung thêm axit axetic (0,51ml, 8,84mmol) và tert-butyl carbazat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: C0933) (4,01g, 30,4mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 1 giờ, sau đó natri bohydrua (4,99g, 132mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 11 giờ.

Dung dịch phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: diclometan/metanol = 1/0-30/1, 0,1%

nước amoniac]. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (700mg (hiệu suất: 7,9%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23b)

4-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl)morpholin hydroclorua

Hợp chất theo ví dụ 23(23a): tert-butyl 2-[trans-4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat (630mg, 2mmol) được hòa tan trong diclometan (15ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (2ml, 8mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 10 giờ.

Chất thu được mixture được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (430mg (hiệu suất: 89%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23c)

Metyl{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}axetat

Metyl glycolat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: G0199) (87g, 969mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,47 L). Bổ sung thêm natri hydrua (63%) (23,3g, 969mmol) và 2-clo-4-(triflometyl)pyridin (Manchester, Số catalog: S10181) ở nhiệt độ trong phòng (80g, 441mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/0-3/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (88,2g (hiệu suất: 85%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(23d)

2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}axetohydrazit

Hợp chất theo ví dụ 23(23c): metyl{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}axetat (111g, 472mmol) được hòa tan trong etanol (2,4 L). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (177g, 3,54 mol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ.

Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (106g (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23e)

Metyl trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19c): metyl trans-4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]xyclohexancarboxylat (20g, 87mmol) được hòa tan trong etanol (200ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 23(23d): 2-{[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}axetohydrazit (20,5g, 87mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,7g (hiệu suất: 57%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23f)

{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}metanol

Hợp chất theo ví dụ 23(23e): metyl trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarboxylat (19,7g, 49,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (250ml). Bổ sung thêm dung dịch lithi nhôm hydrua-tetrahydrofuran (2,5M, 20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước (1,9ml), dung dịch nước natri hydroxit 15% (1,9ml), và nước (5,7ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó lọc với celite. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,9g (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(23g)

trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 23(23f): {trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}metanol (17,9g, 48,3mmol) được hòa tan trong diclometan (300ml). Bổ sung thêm Dess-Martin Periodinan (22,4g, 52,8mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá và ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút.

Dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N (230ml) và periodinan và khuấy, và sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,6g (hiệu suất: 65%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23h)

{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}axetaldehyt

(Metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (13,2g, 38,4mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (100ml). Bổ sung thêm kali tert-butoxit (4,31g, 38,4mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Dung dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt sử dụng ống thông dò vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 23(23 g): trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarbaldehyt (9,44g, 25,6mmol) trong tetrahydrofuran (150ml). Sau 45 phút, kali tert-butoxit (2,88g, 25,6mmol) được bổ sung vào hỗn dịch chứa (metoxymetyl) triphenylphosphoni clorua (8,79g, 25,6mmol) trong tetrahydrofuran (100ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt một lần nữa vào dung dịch phản ứng sử dụng ống thông dò.

Sau 10 phút, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan = 1/1, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/9 (thể tích/thể

tích)]. 2-[(5-{trans-4-[2-metoxyetenyl]xyclohexyl}-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metoxy]-4-(triflometyl)pyridin (10,7 g) được hòa tan bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (100ml), và axit clohydric 1N (70ml) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ.

Dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng nước đá và natri hydroxit 2N nước (35ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,87g (hiệu suất: 70%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(23i)

2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}prop-2-enal

Hợp chất theo ví dụ 23(23h): {trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl] xyclohexyl} axetaldehyt (6,87g, 18mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (6,6ml, 89,8mmol) và L-prolin (618mg, 5,39mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối bão hoà. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan = 1/2, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,68g (hiệu suất: 52%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23j)

2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 23(23i): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl] xyclohexyl} prop-2-enal (3,68g, 9,33mmol) được hòa tan trong metanol (60ml). Bổ sung lần lượt dung dịch hydro peroxit (30%)

(1,33ml, 14mmol) và dung dịch natri hydroxit 5N nước (0,47ml, 2,33mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri thiosulfat 10% nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, sau đó bổ sung diclometan. Hỗn hợp được cô bằng đồng sôi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,4g (hiệu suất: 89%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(23k)

4-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]morpholin

Hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (237mg, 0,58mmol) được hòa tan trong etanol (29ml). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 23(23b): 4-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl) morpholin hydroclorua (150mg, 0,64mmol) trong etanol (5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, sau đó khuấy ở 50°C trong 15,5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/4-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (151mg (hiệu suất: 46%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 24

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan

(24a)

Benzyl 3-(triclometyl)oxaziridin-2-carboxylat

Benzyl (triphenyl-λ^5-phosphaniliden)carbamat (Số đăng ký CAS: 81357-08-6, WO2012031298) (240g, 583mmol) được hòa tan trong toluen (600ml). Bổ sung thêm 2,2,2-tricloaxetaldehyt (111g, 758mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong hexan (100ml). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút và các chất không hoà tan được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được benzyl(2,2,2-tricloetyliden)carbamat (150 g) dưới dạng sản phẩm thô.

Sản phẩm thô thu được: benzyl (2,2,2-tricloetyliden)carbamat (150g) được hòa tan trong cloform (3l). Bổ sung thêm dung dịch chứa kali cacbonat (300g, 2,17mol) trong nước (3l) và dung dịch chứa oxon (300g, 488mmol) trong nước (3l), và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Lớp nước được tách, và các dung dịch mới được điều chế kali cacbonat (300g, 2,17 mol) trong nước (3l) và oxon (300g, 488mmol) trong nước (3l), và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Quy trình này được lặp lại 5 lần, và sau đó dung dịch phản ứng được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: diclometan alone] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (84g (hiệu suất: 57%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(24b)

Benzyl [trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]carbamat

Oxetan-3,3-diyldimetanol (Heat-Biochem, Số catalog: HB-0630) (11,4g, 96,6mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (200ml). Bổ sung nhỏ giọt N,N-diisopropyletylamin (140ml, 805mmol) và sau đó anhydrua của axit triflometansulfonic (32,5ml, 193mmol) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 10 phút, sau đó nhiệt độ được nâng lên để làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa benzyl(trans-4-aminoxyclohexyl)carbamat (Số đăng ký CAS: 149423-77-8, WO1992021361) (20g, 80,5mmol) trong axetonitril (100ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ.

Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan và sau đó chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung etyl

axetat và hexan và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14g) ở dạng chất rắn mầu trắng. Ngoài ra, dung dịch gốc được cô dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5g). Kết hợp với hợp chất nêu ở đề mục nêu trên thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,5g (hiệu suất: 62%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(24c)

trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexanamin

Hợp chất theo ví dụ 24(24b): benzyl [trans-4-(2-oxa-6-azaspiro [3,3] hept-6-yl)xyclohexyl]carbamat (14g, 42,4mmol) được hòa tan trong etanol (200ml). Bổ sung thêm chất xúc tác paladi cacbon 10% (1,4 g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ dưới khí quyển hydro.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etanol được bổ sung, sau đó paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,2g (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(24d)

Benzyl 2-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 24(24c): trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hepta-6-yl)xyclohexanamin (8,2g, 42mmol) được hòa tan trong diclometan (80ml). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 24(24a): benzyl 3-(triclometyl)oxaziridin-2-carboxylat (11g, 29mmol) trong diclometan (80ml) ở -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở -65°C trong 10 phút, sau đó nhiệt độ được nâng lên để làm lạnh bằng nước đá.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropylamin (12ml, 84mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Sau đó, dung dịch amoni clorua nước bão hoà được bổ sung vào các chất lỏng tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải:

hexan/etyl axetat = 1/1-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,8g (hiệu suất: 40%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(24e)

6-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan axetat

Hợp chất theo ví dụ 24(24d): benzyl [trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]hydrazin carboxylat (5,8g, 17mmol) được hòa tan trong etanol (60ml). Bổ sung thêm axit axetic (1,2ml, 20mmol) và chất xúc tác paladi cacbon 10% (0,6 g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ dưới khí quyển hydro. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (1,2ml, 20mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (2,3ml, 40mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etanol được bổ sung, sau đó paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Bổ sung thêm toluen, và hỗn hợp được cô bằng đồng sôi, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(24f)

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan

Hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (6g, 14,6mmol) được hòa tan trong etanol (25ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 24(24e): 6-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan axetat (4,76g, 17,5mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và để yên qua đêm.

Bổ sung vào đó toluen, và dung môi phản ứng được chưng cất ra ngoài dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/19 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,1g (hiệu suất: 48%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 25

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan

(25a)

Benzyl [trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]carbamat

Benzyl (trans-4-hydrozinylxyclohexyl)carbamat hydroclorua (Số đăng ký CAS: 1607494-41-6, WO2014064219) (442mg, 1,47mmol) được tạo huyền phù trong etanol (10ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl] xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (504mg, 1,23mmol) và hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 43 giờ.

Dung môi được chưng cất ra ngoài dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/diclometan/etyl axetat = 2/8/0-0/2/8 (V/V/V)]. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (663mg (hiệu suất: 85%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(25b)

trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexanamin

Hợp chất theo ví dụ 25(25a): benzyl [trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-l,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]carbamat (300mg, 0,47mmol) được hòa tan trong metanol (6ml) và diclometan (1ml). Bổ sung thêm axit axetic (0,14ml, 2,4mmol) và chất xúc tác paladi cacbon 10% (150mg) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ dưới khí quyển hydro.

Paladi-cacbon được lọc ra, và hỗn hợp được rửa bằng diclometan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm và dung môi được cô bằng đồng sôi bằng etanol và toluen, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa

giải: metanol/diclometan = 0/1-1/19 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (217mg (hiệu suất: 92%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(25c)

Oxetan-2,2-diyldimetanol

Dietyl oxetan-2,2-dicarboxylat (Số đăng ký CAS: (1384465-73-9, Synthesis (2012), 44 (10), 1584-1590) (4g, 19,8mmol) và lithi clorua (2,52g, 59,4mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (20ml) và metanol (40ml). Bổ sung thêm natri bohydrua (2,25g, 59,4mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó ở 20°C trong 18,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch kali natri tartrat nước, và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 30 phút, và sau đó chiết bằng etyl axetat và diclometan. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/2-1/1 (thể tích/thể tích), 5% metanol] để thu được hợp chất nêu ở đề mục. Lớp nước được chiết một lần nữa bằng cloform/isopropanol (4/1 (thể tích/thể tích)), và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/2-1/1 (thể tích/thể tích), 5% metanol] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,75g (hiệu suất: 75%)) ở dạng chất dầu không mầu.

(25d)

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan

Hợp chất theo ví dụ 25(25c): oxetan-2,2-diyldimetanol (75mg, 0,63mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,72ml, 4,23mmol) được hoà tan trong diclometan (1,5ml). Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C, sau đó anhydrua của axit triflometansulfonic (0,21ml, 1,27mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 25(25b): trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexanamin (213mg, 0,42mmol) trong

diclometan (5ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/99 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được bổ sung dietyl ete, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (76mg (hiệu suất: 31%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 26

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan

(26a)

Benzyl 2-(4-oxoxyclohexyl)hydrazincarboxylat

Benzyl 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)hydrazin carboxylat (Số đăng ký CAS: 1630725-36-8, WO2014163146) (1,5g, 4,9mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (9,8ml). Bổ sung thêm axit clohydric 1N (9,8ml, 9,8mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó khuấy ở 50°C trong 5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung etyl axetat và hỗn hợp được trung hoà bằng cách bổ sung natri hydroxit 1N (10ml, 10mmol). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (20ml) và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,27g (hiệu suất: 99%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(26b)

Benzyl 2-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-6-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat

2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan (J&W-PharmLab, Số catalog: 75R0364) (500mg, 4,42mmol) được hòa tan trong metanol/diclometan (1/1 (thể tích/thể tích)) (8,8ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 26(26a): benzyl 2-(4-oxoxyclohexyl)hydrazincarboxylat (5,06g, 30,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (0,76ml, 13,3mmol) và natri xyanobohydrua (2,34g, 8,84mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-1/4 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được bổ sung diisopropyl ete và nghiền thành bột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (154mg (hiệu suất: 10%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(26c)

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan

Hợp chất theo ví dụ 26(26b)): benzyl 2-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-yl)xyclohexyl}]hydrazin carboxylat (150mg, 0,42mmol) được hòa tan trong etanol (3ml). Bổ sung thêm axit axetic (0,119ml, 2,09mmol) và paladi 10% trên chất xúc tác cacbon (45mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ dưới khí quyển hydro.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol (15ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (119mg, 0,42mmol) trong etanol (6ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18,5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: etyl axetat riêng biệt] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg (hiệu suất: 20%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 27

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

(27a)

2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

2-benzyl-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan (Số đăng ký CAS: 1419590-34-3, WO2013011285) (2g, 9,84mmol) được hòa tan trong etanol (40ml). Bổ sung thêm axit axetic (2,81ml, 49,2mmol) và chất xúc tác paladi cacbon 10% (1g), và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Sau khi cô dưới áp suất giảm, sản phẩm thô 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octanaxetat (3,15 g) thu được ở dạng chất có dầu mầu nâu nhạt.

Sản phẩm thô thu được 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octanaxetat (3,15g) được hòa tan trong etanol (40ml). Bổ sung thêm 1,4-dioxaspiro [4,5] decan-8-on (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: C1292) (1,54g, 9,84mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri xyanobohydrua (1,24g, 19,7mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 1/0-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,36g (hiệu suất: 95%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(27b)

4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexanon

Hợp chất theo ví dụ 27(27a): 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]deca-8-yl)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan (1,01g, 3,98mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8ml). Bổ sung thêm axit clohydric 1N (8ml, 8mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 66 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85g (định lượng)) ở dạng chất có dầu mầu nâu nhạt.

(27c)

Benzyl 2-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 27(27b): 4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexanon (833mg, 3,98mmol) được hòa tan trong metanol (16ml). Bổ sung thêm benzyl carbazat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: C1564) (661mg, 3,98mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (0,46ml, 7,96mmol) và natri xyanobohydrua (500g, 7,96mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 65/35-0/1 (thể tích/thể tích)]. Bổ sung diisopropyl ete vào sản phẩm thô thu được, và nghiền thành bột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (822mg (hiệu suất: 58%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(27d)

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

Hợp chất theo ví dụ 27(27c): benzyl 2-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octa-2-yl)xyclohexyl]hydrazin carboxylat (200mg, 0,56mmol) được hòa tan trong etanol (4ml). Bổ sung thêm axit axetic (0,159ml, 2,78mmol) và paladi 10% trên chất xúc tác cacbon (100mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ dưới khí quyển hydro.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol (7ml). Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (208mg, 0,51mmol) trong etanol (18ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 2/8-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92mg (hiệu suất: 30%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 28

(1SR,2SR,4RS)-2-(azetidin-1-yl)-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclopentanol

(28a)

2-[(1RS,3SR,4SR)-3-azido-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

2-[(1RS,3SR,4SR)-3-azido-4-hydroxyxyclopentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (600mg, 2,2mmol) synthesized according to a reference document (Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2012, 345, 677-686) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10ml). Bổ sung thêm imidazol (0,39g, 5,8mmol) và tert-butyldiphenylclosilan (790mg, 2,9mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 97/3-7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,95g (hiệu suất: 84%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(28b)

2-[(1RS,3SR,4SR)-3-amino-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Hợp chất theo ví dụ 28(28a): 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-azido-4-{[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,1g, 0,2mmol) được hòa tan trong etanol (5ml). Bổ sung thêm 10% paladi trên chất xúc tác cacbon (0,1g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ dưới khí quyển hydro.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (95mg (định lượng)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(28c)

Benzyl [(1SR,2SR,4RS)-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)xyclopentyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 28(28b): 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-amino-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (95mg, 0,2mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml). Bổ sung thêm trietylamin (0,081ml, 0,59mmol) và benzyl cloformat (0,034ml, 0,24mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70mg (hiệu suất: 58%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(28d)

Benzyl [(1SR,2SR,4RS)-4-amino-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]carbamat

Hợp chất theo ví dụ 28(28c): benzyl [(1SR,2SR,4RS)-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)xyclopentyl]carbamat (70mg, 0,11mmol) được hòa tan trong etanol (2ml). Bổ sung thêm hydrazin monohydrat (0,017ml, 0,34mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (52mg (hiệu suất: 94%)) ở dạng chất dầu mầu vàng nhạt.

(28e)

(1SR,2SR,4RS)-2-(azetidin-1-yl)-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclopentanol

Hợp chất theo ví dụ 28(28d): benzyl [(1SR,2SR,4RS)-4-amino-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]carbamat (837mg, 1,71mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml) và dimetylaxetamit (10ml). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa tert-butyl 3-(triclometyl)oxaziridin-2-carboxylat (Số đăng ký CAS: 219547-77-0, WO2012074067) (315mg, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) vào đó ở -70°C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ làm nóng lên to -20°C.

Bổ sung axit clohydric loãng và etyl axetat ở -20°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 8/2-6/4 (thể tích/thể tích)] để thu được sản phẩm thô chứa tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazin carboxylat (650mg) ở dạng chất dầu không mầu.

Tương tự, hợp chất theo ví dụ 28(28d): benzyl [(1SR,2SR,4RS)-4-amino-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]carbamat (330mg, 0,675mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (8ml) và dimetylaxetamit (4ml). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa tert-butyl 3-(triclometyl)oxadiridin-2-carboxylat (Số đăng ký CAS: 219547-77-0, WO2012074067) (124mg, 0,472mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) ở -60°C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ làm nóng lên đến -20°C.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric loãng và etyl axetat ở -20°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối

bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được kết hợp với sản phẩm thô ở trên, và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải hexan/etyl axetat = 9/1-7/3 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazincarboxylat (518mg) ở dạng chất dầu không mầu.

Tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-{[tert-butyl(diphenyl) silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazincarboxylat (518mg, 0,86mmol) thu được được hòa tan trong etanol (15ml). Bổ sung thêm chất xúc tác paladi cacbon 10% (100mg), và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etyl axetat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong tetrahydrofuran (15ml). Bổ sung thêm chất xúc tác paladi cacbon 10% (100mg), và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó khuấy ở 60°C trong 32 giờ.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etyl axetat. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-2/8 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-amino-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl] hydrazincarboxylat (215mg) ở dạng chất dầu không mầu.

Tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-amino-4-{[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazin carboxylat (212mg, 0,451mmol) thu được được hòa tan trong axetonitril (10ml). Bổ sung thêm kali cacbonat (310mg, 2,24mmol) và 1,3-dibromopropan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: D0202) (145mg, 0,718mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 4,5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được cho chạy qua sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 9/1-4/6 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-(azetidin-1-yl)-4-{[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazincarboxylat (163mg) ở dạng chất dầu không mầu.

Tert-butyl 2-[(1RS,3SR,4SR)-3-(azetidin-1-yl)-4-{[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]hydrazincarboxylat (160mg, 0,314mmol) được hòa tan trong metanol (2ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-1,4-dioxan (4ml, 16mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được bổ sung etanol, và hỗn hợp được cô bằng đồng sôi để thu được 1-[(1SR,2SR,4RS)-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-4-hydrazinylxyclopentyl]azetidin hydroclorua (176mg) ở dạng chất dầu không mầu.

1-[(1SR,2SR,4RS)-2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-4-hydrozinylxyclopentyl] azetidin hydroclorua (176mg, 0,429mmol) và hợp chất theo ví dụ 23(23j): 2-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (117mg, 0,285mmol) được hoà tan trong etanol (15ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải hexan/etyl axetat = 9/1-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được 2-{[5-(trans-4-{1-[(1RS,3SR,4SR)-3-(azetidin-1-yl)-4-{[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}-4-(triflometyl)pyridin (52mg) ở dạng chất có dầu không mầu.

2-{[5-(trans-4-{1-[(1RS,3SR,4SR)-3-(azetidin-1-yl)-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}xyclopentyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl] metoxy}-4-(triflometyl)pyridin (52mg, 0,066mmol) thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran (2ml). Bổ sung thêm dung dịch tetrabutylamoni florua-tetrahydrofuran 1M (0,2ml, 0,2mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được cô bằng đồng sôi with axetonitril, sau đó etyl axetat được bổ sung. Hỗn hợp được lọc và sau đó rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 7/3-0/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,1mg (hiệu suất: 2,4%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 29

{1-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]azetidin-3,3-diyl}dimetanol

Hợp chất theo ví dụ 24(24f): 6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (100mg, 0,17mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4ml). Bổ sung thêm axit sulfuric (0,57ml, 10,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (4ml), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diclometan và nước natri bicarbonat bão hoà trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký silica gel lớp mỏng [dung môi phát triển: diclometan/metanol = 3/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13mg (hiệu suất: 12%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 30

Metyl 3-{[5-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat

(30a)

4-(azetidin-1-yl)xyclohexanon

4-aminoxyclohexanon hydroclorua (Số đăng ký CAS: 675112-40-0, WO2004024728) (40g, 267mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung thêm kali cacbonat (180g, 1,3 mol) và 1,3-dibromopropan (27ml, 265mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 10 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/40 (thể tích/thể tích), ammonia nước 0,1%] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13g (hiệu suất: 29%)) ở dạng chất dầu mầu vàng.

(30b)

tert-butyl 2-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]hydrazincarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 30(30a): 4-azetidin-1-yl)xyclohexanon (12g, 78,3mmol) được hòa tan trong metanol (100ml). Bổ sung thêm natri cacbonat (45g, 317mmol) và tert-butyl carbazat (10,5g, 79,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa diclometan (24ml) và metanol (6ml). Bổ sung thêm natri bohydrua (7,22g, 190,74mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 12 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa metanol/etyl axetat (1/20 (thể tích/thể tích), 42ml). Bổ sung thêm dầu ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,1g (hiệu suất: 17%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(30c)

1-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl)azetidin hydroclorua

Hợp chất theo ví dụ 30(30b): tert-butyl 2-[trans-4-azetidin-1-yl)xyclohexyl]hydrazin carboxylat (2,9g, 10,2mmol) được hòa tan trong diclometan (35ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-etyl axetat (14,5ml, 58mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 10 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,43g (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(30d)

{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}axetaldehyt

(Metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (27,8g, 81mmol) được tạo huyền phù bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (200ml). Bổ sung thêm kali tert-butoxit (9,12g, 81mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Dung dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt trong khi khuấy, sử dụng ống thông dò, vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 20(20c): trans-4-[5-({[tert-

butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexancarbaldehyt (18,7g, 40,5mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá.

Dung dịch phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp được cô một nửa dung lượng dưới áp suất giảm, sau đó chiết bằng etyl axetat, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải diclometan/etyl axetat = 1/0-0/1 (thể tích/thể tích)]. Chất cặn thu được được hòa tan trong toluen (200ml). Bổ sung thêm magie clorua (11,6g, 122mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, các chất không hoà tan được lọc. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được hòa tan bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (160ml). Bổ sung thêm axit clohydric 1N (80ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 8 giờ.

Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, và trung hoà bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri hydroxit 1N (80ml), và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan = 1/1, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 9/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,44g (hiệu suất: 55%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(30e)

2-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}prop-2-enal

Hợp chất theo ví dụ 30(30d): {trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}axetaldehyt(9,44g, 19,8mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50ml). Bổ sung thêm dung dịch formaldehyt (37%) (7,3ml, 99,2mmol) và L-prolin (685mg, 5,95mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lần lượt được rửa bằng salin, nước và nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/hexan = 1/1, etyl axetat riêng biệt, metanol/etyl axetat = 1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,52g (hiệu suất: 88%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(30f)

2-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 30(30e): 2-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}prop-2-enal (8,52g, 17,5mmol) được hòa tan trong metanol (80ml). Bổ sung thêm hydro peroxit (30%) (2,5ml, 26,2mmol) và natri hydroxit (380mg, 8,73mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri thiosulfat 10% nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, diclometan được bổ sung, và hỗn hợp được cô bằng đồng sôi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,51g (hiệu suất: 97%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(30g)

3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 30(30f): 2-{trans-4-[5-({[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (800mg, 1,59mmol) được hòa tan trong etanol (80ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 30(30c): 1-(trans-4-hydradinylxyclohexyl)azetidin hydroclorua (392mg, 1,91mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/19

(thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (732mg (hiệu suất: 72%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(30h)

[5-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol

Hợp chất theo ví dụ 30(30g): 3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol (728mg, 1,14mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml). Bổ sung thêm florua, polymer-supported (Sigma-Aldrich, Số catalog: 387789) (1,83g, 4,12mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 25 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 1/9-15/85 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (334mg (hiệu suất: 73%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(30i)

Metyl 3-{[5-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat

Hợp chất theo ví dụ 30(30h): [5-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol (25mg, 0,06mmol) và metyl 3-hydroxybenzoat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: H0215) (104mg, 0,681mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (0,5ml). Bổ sung thêm xyanometylen tributylphosphoran (0,049ml, 0,19mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng.

Tương tự, hợp chất theo ví dụ 30(30h): [5-(trans-4{1-[trans-4-(-azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol (150mg, 0,38mmol) và metyl 3-hydroxybenzoat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: H0215) (172mg, 1,13mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3ml). Bổ sung thêm xyanometylen tributylphosphoran (0,296ml, 1,13mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng.

Chất thu được được kết hợp với hỗn hợp phản ứng trong đó phản ứng được tiến hành trước đó, sau đó phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat/metanol = 2/8/0-0/97,5/2,5 (V/V/V)] hai lần. Dietyl ete được bổ sung vào sản phẩm thô thu được, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (86mg (hiệu suất: 43%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

Ví dụ 31

Metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat

(31a)

6-[trans-4-(4-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan

Hợp chất theo ví dụ 30(30f): 2-trans-4-[5-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt (730mg, 1,43mmol) được hòa tan trong etanol (7ml). Hợp chất theo ví dụ 24(24e): 6-(trans-4-hydrazinylxyclohexyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan axetat (512mg, 1,43mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/4 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (635mg (hiệu suất: 65%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(31b)

[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol

Hợp chất theo ví dụ 31(31a): 6-[trans-4-(4-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (2,54g, 3,74mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30ml) và nước (15ml). Bổ sung thêm florua, được hỗ trợ polyme (Sigma-Aldrich, Số catalog: 387789) (6g, 15mmol) và hỗn hợp được khuấy ở

80°C trong 9 giờ, và sau đó dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được để yên trong 12 giờ. Sau khi khuấy một lần nữa ở 80°C trong 12 giờ, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được để yên trong 12 giờ. Quy trình này được lặp lại 3 lần.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (632mg (hiệu suất: 38%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(31c)

Metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat

Hợp chất theo ví dụ 31(31b): [4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hepta-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol (100mg, 0,227mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (4ml). Bổ sung thêm metyl 3-hydroxybenzoat (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: H0215) (104mg, 0,681mmol) và xyanometylen tributylphosphoran (164mg, 0,681mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng.

Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải metanol/etyl axetat = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)], và sau đó tinh chế thêm bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải metanol/etyl axetat = 0/1-4/6 (thể tích/thể tích)]. Sau khi sản phẩm thô thu được được hòa tan trong diclometan, bổ sung dietyl ete. Sau đó, chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (66mg (hiệu suất: 51%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 32

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[3-(triflometyl)xyclohexyl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

(32a)

2-[trans-4-(4-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

Hợp chất theo ví dụ 27(27c): benzyl 2-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]hydrazin carboxylat (5g, 13,9mmol) được hòa tan trong etanol (100ml). Bổ sung thêm axit axetic (3,98ml, 69,6mmol) và chất xúc tác paladi cacbon 10% (1,5 g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ dưới khí quyển hydro.

Paladi-cacbon được lọc ra, và chất lọc được rửa bằng etanol. Phần cặn cô dưới áp suất giảm được hòa tan trong etanol (80ml). Bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 30(30f): 2-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}oxiran-2-carbaldehyt(5,84g, 11,6mmol) trong etanol (20ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ, và sau đó khuấy ở 80°C trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, sau đó phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat/metanol = 2/8/0-0/95/5(V/V/V)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,19g (hiệu suất: 77%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(32b)

[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol

Hợp chất theo ví dụ 32(32a): 2-[trans-4-(4-{trans-4-[5-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}metyl)-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan (6,19g, 8,93mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (90ml) và metanol (30ml). Bổ sung thêm florua, được hỗ trợ polyme (Sigma-Aldrich Corporation, Số catalog: 387789) (14,3g, 35,5mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 88 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, sau đó phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,76g (hiệu suất: 93%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(32c)

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[3-(triflometyl)xyclohexyl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

Hợp chất theo ví dụ 32(32b): [4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans -4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metanol (150mg, 0,33mmol) và trietylamin (0,091ml, 0,662mmol) được hoà tan trong diclometan (5ml). Bổ sung thêm metansulfonyl clorua (0,038ml, 0,498mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được 181mg [4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octa-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl metansulfonat ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

3-(triflometyl)xyclohexanol (Enamin Ltd., Số catalog:: EN300-62207) (83mg, 0,494mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4ml). Bổ sung thêm natri hydrua (55%) (22mg, 0,504mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hỗn dịch chứa [4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octa-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl metansulfonat (176mg) thu được trong N,N-dimetylformamit (3ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Nước đá được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-1/99 (thể tích/thể tích)], sau đó bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa

giải: metanol/diclometan = 15/85 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (77mg (hiệu suất: 39%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 33

1-{2-[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]etyl}-3-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on

(33a)

4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 32(32b): [4-metyl-5-(trans -4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl] metanol (1g, 2,2mmol) được hòa tan trong diclometan (20ml). Bổ sung thêm Dess-Martin periodinan (1,4g, 3,3mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước natri bicarbonat bão hoà và natri thiosulfat. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung và hỗn hợp được khuấy và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,01g (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(33b)

2-(trans-4-{4-[trans-4-(5-Etenyl-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan

Metyltriphenylphosphoni bromua (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: M0779) (1,1g, 3,09mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (7ml). Bổ sung thêm kali tert-butoxit (347mg, 3,09mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 33(33a): 4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4] octa-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carbaldehyt (699mg, 1,54mmol) trong tetrahydrofuran (21ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ.

Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng để dừng phản ứng. Sau đó nước được bổ sung vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: hexan/diclometan/metanol = 3/7/0-0/99/1 (V/V/V)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (647mg (hiệu suất: 93%)) ở dạng chất rắn mầu nâu nhạt.

(33c)

1-{2-[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]oct-2-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]etyl}-3-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on

Hợp chất theo ví dụ 33(33b): 2-(trans-4-{4-[trans-4-(5-etenyl-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan (25mg, 0,06mmol) và 3-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (Số đăng ký CAS: 22245-83-6, WO2007126765) (45mg, 0,28mmol) được tạo huyền phù bằng cách bổ sung axetonitril (1ml). Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 8/92-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được sản phẩm thô (25mg).

Tương tự, hợp chất theo ví dụ 33(33b): 2-(trans-4-{4-[trans-4-(5-etenyl-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexyl)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan (100mg, 0,22mmol) và 3-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (Số đăng ký CAS: 22245-83-6, WO2007126765) (181mg, 1,11mmol) được bổ sung vào axetonitril (4ml) và tạo huyền phù. Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 1 giờ trong khi chiếu xạ vi sóng.

Phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 8/92-1/9 (thể tích/thể tích)]. Sản phẩm thô thu được được kết hợp với sản phẩm thô thu được từ trước (25mg) và tán bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (131mg (hiệu suất: 77%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 34

1-metyl-4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin

(34a)

tert-butyl 4-{5-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat

tert-butyl 4-({2-[4-(metoxycarbonyl)benzoyl]hydrazinyl}carbonyl)piperidin-1-carboxylat (Số đăng ký CAS: 208537-78-4, WO199823637) (500mg, 1,23mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung thêm muối nội (metoxycarbonylsulfamoyl)trietylamoni hydroxit (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: M1279) (647mg, 2,71mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 15 phút trong khi chiếu xạ vi sóng.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Bổ sung etyl axetat và hexan vào phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (380mg (hiệu suất: 79%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(34b)

axit 4-{5-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoic

Hợp chất theo ví dụ 34(34a): tert-butyl 4-{5-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat (300mg, 0,77mmol) được hòa tan trong metanol (1,5ml) và tetrahydrofuran (1,5ml). Bổ sung thêm dung dịch chứa natri hydroxit (155mg, 3,87mmol) trong nước (1,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Sau khi cô dưới áp suất giảm, hỗn hợp được axit hoá với axit clohydric 1N và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250mg (hiệu suất: 86%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(34c)

tert-butyl 4-{5-[4-(metylcarbamoyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 34(34b): axit 4-{5-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}benzoic (240mg, 0,64mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,6ml). Bổ sung thêm trietylamin (0,27ml, 1,93mmol), metylamin hydroclorua (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: M0138) (52mg, 0,77mmol), 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-3-ol (44mg, 0,32mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua (185mg, 0,96mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Bổ sung thêm nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250mg (hiệu suất: 100%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(34d)

tert-butyl 4-{5-[4-(metylcarbamothioyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 34(34c): tert-butyl 4-{5-[4-(metylcarbamoyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat (240mg, 0,621mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6,2ml). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (276mg, 0,683mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và để yên qua đêm.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 0/1-1/9 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (246mg (hiệu suất: 98%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

(34e)

tert-butyl 4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất theo ví dụ 34(34d): tert-butyl 4-{5-[4-(metylcarbamothioyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat (230mg, 0,571mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,1ml). Bổ sung thêm metyl iodua (122mg, 0,857mmol) và kali cacbonat (158mg, 1,14mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó ở 50°C trong 1 giờ.

Các chất không hoà tan được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được hòa tan bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (1,1ml). Bổ sung thêm metyl iodua (811mg, 5,71mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ.

Các chất không hoà tan được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô chứa tert-butyl 4-(5-{4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxylat (275mg).

Sản phẩm thô thu được (130mg) được hòa tan trong etanol (0,62ml) và hợp chất theo ví dụ 1(1a): 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (87,7mg, 0,375mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất theo ví dụ 1(1a): 2-[3-(triflometyl)phenoxy]axetohydrazit (87,7mg, 0,375mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan. Bổ sung thêm dung dịch amoni clorua nước bão hoà, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hoà và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/ diclometan = 0/1-1/19 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg (hiệu suất: 22%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(34f)

4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 34(34e): tert-butyl 4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin-1-carboxylat (40mg, 0,0684mmol) trong diclometan (0,27ml) được bổ

sung axit trifloaxetic (0,157ml, 2,05mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30mg (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(34g)

1-metyl-4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin

Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 34(34f) 4-{5-[4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piperidin (25mg, 0,0516mmol) trong diclometan (0,21ml) được bổ sung dung dịch formaldehyt (37%) (0,011ml, 0,155mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (95%) (54,7mg, 0,258mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước natri bicarbonat bão hoà được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. To sản phẩm thô thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg (hiệu suất: 58%)) ở dạng chất rắn mầu vàng nhạt.

Ví dụ 35

3-(trans-4-{5-[(2S,5R)-5-(azetidin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1,2-oxazol-3-yl}xyclohexyl)-5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol

(35a)

Metyl trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexancarboxylat

Hợp chất theo ví dụ 19(19c): metyl trans-4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]xyclohexan carboxylat (10,1g, 44mmol) được hòa

tan trong etanol (50ml). Bổ sung thêm 2-(3-clophenoxy)axetohydrazit (Số đăng ký CAS: 52094-93-6, Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 211-220) (8,41g, 41,9mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 5 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, rượu isopropyl được bổ sung, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,55g (hiệu suất: 63%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(35b)

(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)metanol

Hợp chất theo ví dụ 35(35a): metyl trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexancarboxylat (9,55g, 26,3mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (160ml). Bổ sung thêm dung dịch lithi nhôm hydrua-tetrahydrofuran (2,5M, 8ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó ở 60°C trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (1ml), dung dịch nước natri hydroxit 1N (3ml), và nước (1ml) lần lượt được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: hexan/etyl axetat = 3/2-0/1, metanol/etyl axetat = 1/1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,5g (hiệu suất: 62%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(35c)

trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexancarbaldehyt

Hợp chất theo ví dụ 35(35b): (trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)metanol (1g, 2,98mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml) và dimetyl sulfoxit (10ml). Bổ sung thêm diisopropyletylamin (2,2ml, 12,6mmol) và phức pyridin-lưu huỳnh-trioxit (2,07g, 13mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diclometan và nước, hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất

thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g (định lượng)) ở dạng chất dầu không mầu.

(35d)

1-(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-N-hydroxymetanimin

Hợp chất theo ví dụ 35(35c): trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexancarbaldehyt (1,3g, 2,98mmol) được hòa tan trong metanol (15ml). Bổ sung thêm hydroxylamin hydroclorua (620mg, 8,92mmol) và natri axetat (740mg, 9,02mmol) were added và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hoà và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm, rượu isopropyl được bổ sung, và chất rắn kết tủa được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g (định lượng)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(35e)

tert-butyl {(3R,6S)-6-[3-(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-1,2-oxazol-5-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}carbamat

Hợp chất theo ví dụ 35(35d): 1-trans-4-{5-[3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-N-hydroxymetanaimin(430mg, 1,23mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10ml). Bổ sung thêm N-closucxinimit (180mg, 1,35mmol) và khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa tert-butyl [(3R,6S)-6-etynyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]carbamat (Số đăng ký CAS: 881657-41-6, WO2006032466) (8,41g, 41,9mmol) và trietylamin (1,7ml, 12,2mmol) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó ở 60°C trong 1,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và tetrahydrofuran, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric loãng, nước và nước muối bão hoà, và hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung

môi rửa giải: etyl axetat/diclometan = 3/7-1/0 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180mg (hiệu suất: 25%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(35f)

(3R,6S)-6-[3-(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-1,2-oxazol-5-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin

Hợp chất theo ví dụ 35(35e): tert-butyl{(3R,6S)-6-[3-(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-1,2-oxazol-5-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-yl}carbamat (180mg, 0,315mmol) được hòa tan trong metanol (2ml). Bổ sung thêm axit clohydric 4N-1,4-dioxan (4ml, 16mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-3/7 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (134mg (hiệu suất: 90%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(35g)

3-(trans-4-{5-[(2S,5R)-5-(azetidin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1,2-oxazol-3-yl}xyclohexyl)-5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol

Hợp chất theo ví dụ 35(35f): (3R,6S)-6-[3-(trans-4-{5-[(3-clophenoxy)metyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}xyclohexyl)-1,2-oxazol-5-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amin (134mg, 0,284mmol) được hòa tan trong axetonitril (15ml). Bổ sung thêm 1,3-dibromopropan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Số catalog: D0202) (229mg, 1,13mmol) và kali cacbonat (152mg, 1,1mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ, và sau đó ở 80°C trong 17 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH [dung môi rửa giải: metanol/etyl axetat = 0/1-15/85 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục (41,3mg (hiệu suất: 28%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 36

8-metyl-3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en

(36a)

tert-butyl 3-[trans-4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat

Metyl trans-4-[clo(hydroxyimino)metyl]xyclohexancarboxylat (Số đăng ký CAS: 1346450-09-6, WO2013050334) (1,5g, 6,83mmol) được hòa tan trong diclometan (50ml). Bổ sung thêm tert-butyl 4-metylidenpiperidin-1-carboxylat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Số catalog: 353-23543) (2,02g, 10,3mmol) và natri hydro cacbonat (1,15g, 13,7mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 16 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/30 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 3-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (2 g) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-[trans-4-(metoxycarbonyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (1g, 2,63mmol) thu được trong metanol (10ml)/nước (2ml) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (221mg, 5,26mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 16 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được điều chỉnh bằng axit clohydric 2N đến khoảng pH = 6 và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được axit trans-4-[8-(tert-butoxycarbonyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-3-yl]xyclohexancarboxylic (950mg) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Dung dịch chứa axit trans-4-[8-(tert-butoxycarbonyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-3-yl]xyclohexancarboxylic (1,7g, 4,64mmol) thu được và metylamin hydroclorua (849mg, 12,6mmol) trong diclometan (20ml) được bổ sung diisopropyletylamin (1,8g, 13,9mmol) và metylamin hydroclorua (1,76g, 4,64mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 16 giờ.

Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký silica gel

[dung môi rửa giải: etyl axetat/dầu ete = 1/10-1/1, metanol/diclometan = 1/10 (thể tích/thể tích)], và tán bằng dầu ete (30ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3g (hiệu suất: 76%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

(36b)

8-metyl-3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en

Hợp chất theo ví dụ 36(36a): tert-butyl 3-[trans -4-(metylcarbamoyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (1,8g, 4,74mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40ml). Bổ sung thêm thuốc thử Lawesson (2,88g, 7,11mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 10 giờ.

Sau khi nhiệt độ phản ứng trở về nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [dung môi rửa giải: metanol/diclometan = 1/100-1/30 (thể tích/thể tích)], sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel lớp mỏng [dung môi phát triển: metanol/diclometan = 1/20 (thể tích/thể tích)] để thu được tert-butyl 3-[trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (410mg) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-[trans-4-(metylcarbamothioyl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (260mg, 0,657 umol) thu được trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung kali cacbonat (273mg, 1,97mmol) và metyl iodua (933mg, 6,57mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hoà, và làm khô bằng natri sulfat khan. Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 3-{trans-4-[(metylimino) (metylsulfanyl)metyl]xyclohexyl}-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (300mg) dưới dạng sản phẩm thô.

Sản phẩm thô thu được chứa tert-butyl 3-{trans-4-[(metylimino)(metylsulfanyl)metyl]xyclohexyl}-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (200mg) được hòa tan trong etanol (5ml). Bổ sung thêm hợp chất theo ví dụ 4(4a): (2R)-2-[3-(propan-2-yl)phenoxy] propanhydrazit (163mg, 0,732mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được tert-butyl 3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (140mg, (hiệu suất: 51%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (140mg, 0,247mmol) trong diclometan (4ml) được bổ sung axit clohydric 4N-1,4-dioxan (0,5ml, 2mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 2 giờ.

Chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en (124mg) dưới dạng sản phẩm thô.

Sản phẩm thô thu được chứa 3-[trans -4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro [4,5] dec-2-en (124mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (4ml) và N,N-dimetylformamit (2ml). Bổ sung thêm natri bicarbonat (62,2mg, 0,741mmol) và dung dịch formaldehyt (37%) (111mg, 1,23mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm triaxetoxybohydrua (157mg, 0,741mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 15 giờ.

Phần cặn thu được bằng cách cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,7mg (hiệu suất: 8,3%)) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Các kết quả phân tích hợp chất theo các ví dụ bằng bột nhiễu xạ tia X được thể hiện dưới đây.

Các điều kiện phân tích:

Mẫu máy: Rigaku Rint TTR-III

Kẹp giữ mẫu: kẹp giữ mẫu không phản chiếu

Mẫu: khối lượng thích hợp

Các điều kiện sản sinh tia X: 50kV, 300mA

Độ dài sóng: 1,54 Å (Cooper Kα Ray)

Tốc độ quét: 20°/phút

Phạm vi quét: 2-40°

Độ rộng mẫu: 0,02°

Quy trình phân tích: vài mg chất thử nghiệm thu được bằng dao trộn, đặt trên kẹp mẫu không phản chiếu, và dát mỏng với giấy gói thuốc. Sau đó, mẫu cực đại được phân tích theo các điều kiện ở trên.

(ví dụ 4)

Bảng 2 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 hoặc cao hơn khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 1.

Bảng 2

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	3,94	22,41	97	5	16,20	5,47	13
2	4,10	21,53	100	6	18,42	4,81	13
3	8,34	10,59	17	7	19,46	4,56	11
4	12,58	7,03	4	8	22,32	3,98	7

(ví dụ 8)

Bảng 3 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 hoặc cao hơn khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 2.

Bảng 3

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	3,80	23,23	100	5	19,76	4,49	21
2	16,38	5,41	22	6	21,18	4,19	19
3	18,02	4,92	41	7	22,74	3,91	20
4	18,56	4,78	36				

(ví dụ 20)

Bảng 4 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 3.

Bảng 4

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	13,52	6,54	20	6	19,16	4,63	89
2	15,74	5,63	29	7	20,40	4,35	100
3	17,18	5,16	40	8	20,76	4,28	53
4	17,78	4,98	38	9	21,96	4,04	26
5	18,16	4,88	72	10	27,22	3,27	18

(ví dụ 24)

Bảng 5 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 4.

Bảng 5

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	3,30	26,75	42	6	17,90	4,95	38
2	13,36	6,62	16	7	18,88	4,70	54
3	15,46	5,73	23	8	20,44	4,34	100
4	16,84	5,26	29	9	21,78	4,08	17
5	17,54	5,05	30	10	26,90	3,31	17

(ví dụ 25)

Bảng 6 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 5.

Bảng 6

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	13,16	6,72	20	6	19,00	4,67	88
2	15,80	5,60	24	7	20,26	4,38	100
3	16,48	5,37	30	8	20,82	4,26	47
4	17,76	4,99	69	9	21,38	4,15	22
5	18,08	4,90	55	10	27,86	3,20	25

(ví dụ 27)

Bảng 7 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 6.

Bảng 7

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	14,16	6,25	58	6	19,48	4,55	100
2	16,72	5,30	59	7	19,96	4,44	51
3	17,36	5,10	43	8	20,88	4,25	57
4	18,22	4,87	75	9	21,58	4,11	42
5	18,64	4,76	51	10	21,82	4,07	43

(ví dụ 31)

Bảng 8 biểu thị các đỉnh của cường độ tương đối là 4 khi cường độ đỉnh cực đại là 100 trong mẫu nhiễu xạ của bột nhiễu xạ tia X (CuKα, λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút) ở hình 7.

Bảng 8

Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối	Số lượng đỉnh	2θ	Trị số d	Cường độ tương đối
1	15,38	5,76	26	6	19,18	4,62	100
2	17,64	5,02	49	7	20,18	4,40	39
3	17,92	4,95	36	8	20,70	4,29	30
4	18,36	4,83	27	9	22,96	3,87	42
5	18,66	4,75	36	10	23,76	3,74	32

Trong các bảng dưới đây, công thức cấu trúc của các hợp chất được mô tả trong phần các ví dụ và dữ liệu hóa lý của chúng đều được thể hiện.

Các chữ viết tắt được liệt kê dưới đây được sử dụng.

Bn: nhóm benzyl

Et: nhóm etyl

Me: nhóm metyl

iPr: nhóm i-propyl

tBu: nhóm t-butyl

Ph: nhóm phenyl

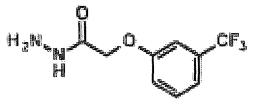
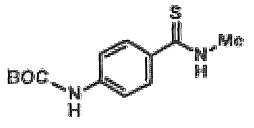
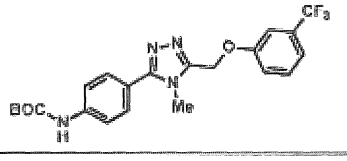
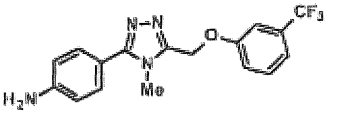
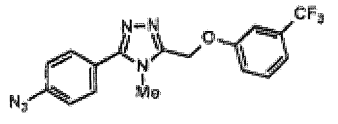
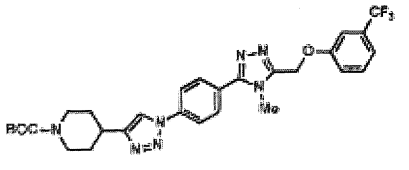
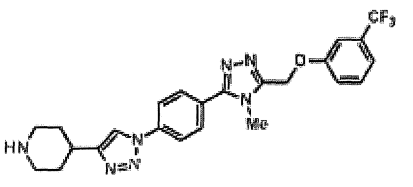
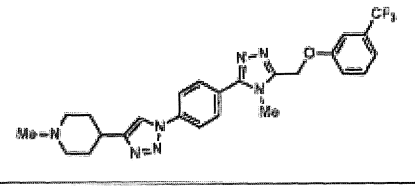
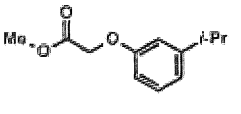
Cbz: nhóm benzyloxycarbonyl

Boc: nhóm t-butoxycarbonyl

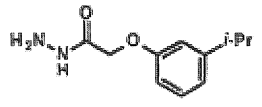
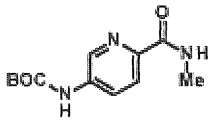
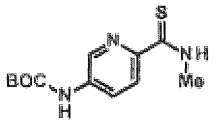
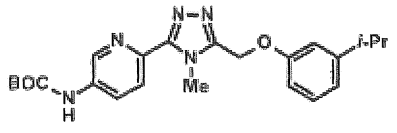
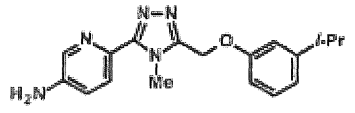
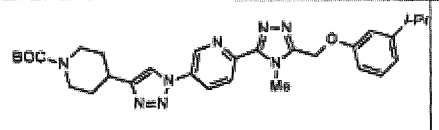
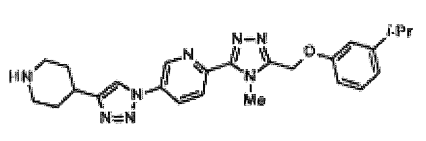
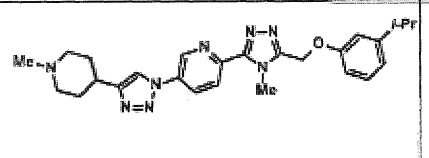
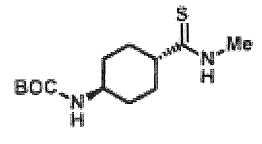
TBDMS: nhóm t-butyldimetylsilyl

TBDPS: nhóm t-butyldiphenylsilyl

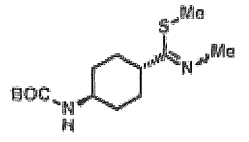
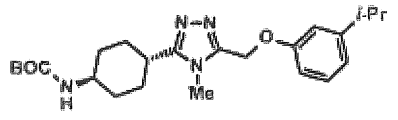
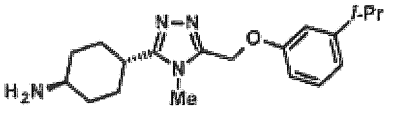
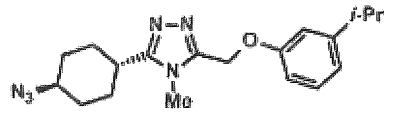
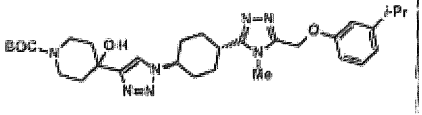
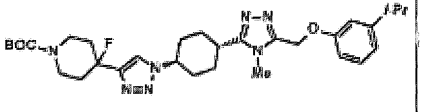
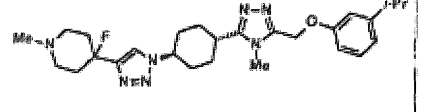
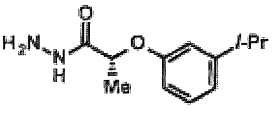
Bảng 9

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
1(1a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,94 (br s, 2H) 4,62 (s, 2H) 7,09 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,31 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,46 (t, J=8,1 Hz, 1H) 7,69 (br s, 1H).
1(1b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,53 (s, 9H) 3,36 (d, J=4,9 Hz, 3H) 6,62 (br s, 1H) 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,64 (br s, 1H) 7,75 (d, J=8,6 Hz, 2H).
1(1c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,54 (s, 9H) 3,76 (s, 3H) 5,37 (s, 2H) 6,65 (s, 1H) 7,27-7,32 (m, 3H) 7,45 (t, J=7,3 Hz, 1H) 7,51-7,55 (m, 2H) 7,58-7,63 (m, 2H).
1(1d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,75 (s, 3H) 3,94 (br s, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,76-6,79 (m, 2H) 7,25-7,32 (m, 3H) 7,42-7,47 (m, 3H).
1(1e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,85 (s, 3H) 5,45 (s, 2H) 7,20-7,35 (m, 5H) 7,48 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H).
1(1f)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,42 (s, 9H) 1,47-1,62 (m, 2H) 1,96-2,04 (m, 2H) 2,86-3,03 (m, 4H) 3,80 (s, 3H) 3,97-4,05 (m, 1H) 5,53 (s, 2H) 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1H) 7,44-7,51 (m, 2H) 7,60 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,10 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,79 (s, 1H).
1(1g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,23-1,27 (m, 1H) 1,62-1,75 (m, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,77-2,85 (m, 2H) 2,97-3,06 (m, 1H) 3,18-3,24 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 5,41 (s, 2H) 7,28-7,33 (m, 3H) 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,86 (d, J=8,5 Hz, 2H) 7,94 (d, J=8,5 Hz, 2H).
1(1h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,52-1,60 (m, 2H) 1,78-1,89 (m, 2H) 2,10-2,19 (m, 3H) 2.36 (s, 3H) 2,83-3,03 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 5,41 (s, 2H) 7,28-7,33 (m, 3H) 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,79 (s, 1H) 7,85 (d, J=8,5 Hz, 2H) 7,93 (d, J=7,6 Hz, 2H). MS (APCI) m/z: 498 $(M+H)^+$.
2(2a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,80-2,93 (m, 1H) 3,81 (s, 3H) 4,64 (s, 2H) 6,69 (dd, J=8,1, 2,7 Hz, 1H) 6,82 (t, J=2,2Hz, 1H) 6,85-6,90 (m, 1H) 7,21 (t, J=7,8 Hz, 1H).

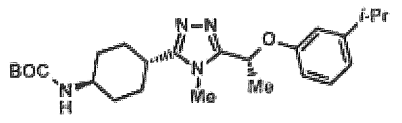
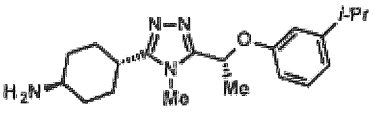
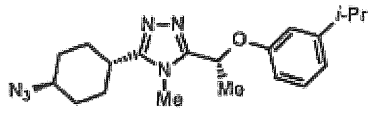
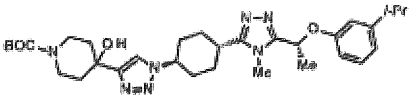
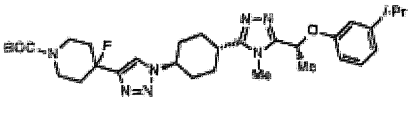
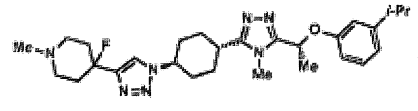
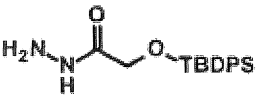
Bảng 10

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
2(2b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,85-2,94 (m, 1H) 3,93 (br s, 2H) 4,59 (s, 2H) 6,71 (d, J=7,8 Hz, 1H) 6,79 (br d, J=2,0 Hz, 1H) 6,92 (br d, J=7,8 Hz, 1H) 7,22-7.31 (m, 1H) 7,76 (br s, 1H).
2(2c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,45 (s, 9H) 3,02 (d, J=5,4 Hz, 3H) 6,77 (br s, 1H) 7,85 (br s, 1H) 8,00 (br d, J=7,8 Hz, 1H) 8,14 (d, J=8,8 Hz, 1H) 8,46 (d, J=2.4 Hz, 1H).
2(2d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,54 (s, 9H) 3,38 (d, J=5,4 Hz, 3H) 6,67 (br s, 1H) 7,92 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H) 8,45 (d, J=2,4 Hz, 1H) 8,65 (d, J=8,8 Hz, 1H) 10,00 (br s, 1H).
2(2e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,55 (s, 9H) 2,82–2,98 (m, 1H) 4,13 (s, 3H) 5,33 (s, 2H) 6,64 (s, 1H) 6.86-6.95 (m, 3H) 7,24 (t, J=7,5 Hz, 1H) 8,01 (br d, J=7,3 Hz, 1H) 8,24 (d, J=8,8 Hz, 1H) 8,59 (d, J=2,4 Hz, 1H).
2(2f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=7,3 Hz, 6H) 2,83–2,95 (m, 1H) 3,92 (br s, 2H) 4,10 (s, 3H) 5,31 (s, 2H) 6,84-6,94 (m, 3H) 7,03-7,13 (m, 1H) 7,21-7,25 (m, 1H) 8,04-8,12 (m, 2H).
2(2g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,49 (s, 9H) 1,50-1,55 (m, 2H) 1,64-1,75 (m, 2H) 2,08-2,15 (m, 2H) 2,86-2,98 (m, 3H) 3,02-3,10 (m, 1H) 4,22 (s, 3H) 5,37 (s, 2H) 6,91-6,93 (m, 3H) 7,22-7,27 (m, 1H) 7,80-7,82 (m, 1H) 8,18-8,23 (m, 1H) 8,53 (d, J=8,8 Hz, 1H) 9,09-9.12 (m, 1H).
2(2h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25 (d, J=7,3 Hz, 6H) 1,63-1,75 (m, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,78-2,85 (m, 2H) 2,87-2,93 (m, 1H) 2,98-3,06 (m, 1H) 3,17-3,24 (m, 2H) 4,21 (s, 3H) 5,37 (s, 2H) 6,89-6,95 (m, 3H) 7,23-7,27 (m, 1H) 7,80 (s, 1H) 8,18-8,22 (m, 1H) 8,51-8,54 (m, 1H) 9,10-9,13 (m, 1H).
2(2i)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,76-1,87 (m, 2H) 2,09-2,18 (m, 4H) 2,34 (s, 3H) 2,84-3,00 (m, 4H) 4,21 (s, 3H) 5,37 (s, 2H) 6,87-6,97 (m, 3H) 7,22-7,29 (m, 1H) 7,80 (s, 1H) 8,20-8,21 (m, 1H) 8,51-8,53 (m, 1H) 9,11 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 473 $[M+H]^+$.
3(3a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,13-1,21 (m, 2H) 1,44 (s, 9H) 1,68-1,76 (m, 1H) 1,92-2,02 (m, 2H) 2,08-2,16 (m, 2H) 2,46-2,51 (m, 1H) 3,19 (d, J=4,9 Hz, 3H) 3,42-3,46 (m, 1H) 3,79-3,90 (m, 1H) 4,38 (br s, 1H) 7,30 (br s, 1H).

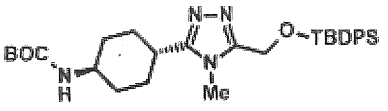
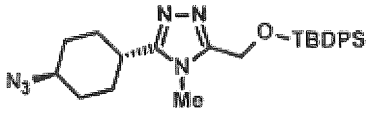
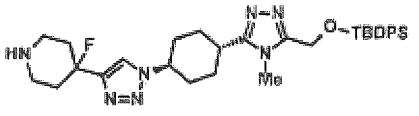
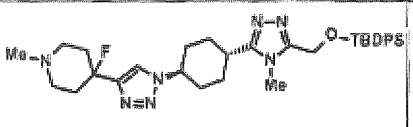
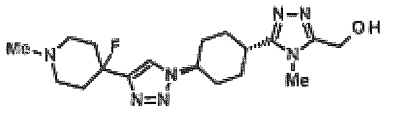
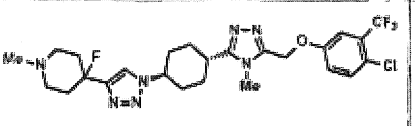
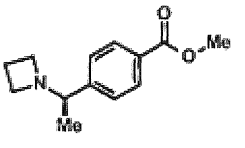
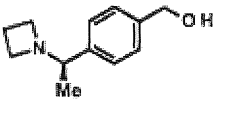
Bảng 11

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
3(3b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,08–1,21 (m, 2H) 1,44 (s, 9H) 1,52-1,92 (m, 3H) 2,13-2,16 (m, 2H) 2,17-2,26 (m, 1H) 2,42 (s, 3H) 2,72-2,82 (m, 0.3H) 3,17 (s, 2H) 3,26 (s, 1H) 3,34-3,50 (m, 1H) 3,77–3,91 (m, 0.7H) 4,29-4,43 (m, 1H).
3(3c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,19-1,30 (m, 8H) 1,46 (s, 9H) 1,83-1,94 (m, 2H) 1,98-2,06 (m, 2H) 2.19 (br d, J=12,2 Hz, 2H) 2,59 (tt, J=12,0, 3,4 Hz, 1H) 2,82-2,94 (m, 1H) 3,45-3,60 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 4,43 (br s, 1H) 5,24 (s, 2H) 6,84-6,91 (m, 3H) 7,23 (t, J=7,6 Hz, 1H).
3(3d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,23 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,33-1,42 (m, 2H) 1,78-1,87 (m, 2H) 1,98-2,05 (m, 2H) 2,06-2,13 (m, 2H) 2,45-2,68 (m, 3H) 2,84-2,99 (m, 2H) 3,65 (s, 3H) 5,22 (s, 2H) 6,83-6,90 (m, 3H) 7,21-7,25 (m, 1H).
3(3e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6.8 Hz, 6H) 1,48 (dq, J=2,8, 12,8 Hz, 2H) 1,85-1,91 (m, 2H) 2,07-2,10 (m, 2H) 2,20 (dd, J=13,2, 2,9 Hz, 2H) 2.63-2,65 (m, 1H) 2,86-2,91 (m, 1H) 3,42-3,44 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 5,24 (s, 2H) 6,87-6,88 (m, 3H) 7.23 (t, J=7,6 Hz, 1H).
3(3f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,47 (s, 9H) 1,90-1,92 (m, 2H) 2,00-2,09 (m, 7H) 2,21-2,22 (m, 2H) 2,42-2,43 (m, 2H) 2,76-2,85 (m, 1H) 2,85-2,93 (m, 1H) 3,36-3,38 (m, 2H) 3,70 (s, 3H) 3,87-3,89 (m, 2H) 4,51-4,55 (m, 1H) 5,26 (s, 2H) 6,87-6,89 (m, 3H) 7,23-7,24 (m, 1H) 7,50 (s, 1H).
3(3g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,48 (s, 9H) 2,00-2,25 (m, 10H) 2,43-2,44 (m, 2H) 2,77-2,80 (m, 1H) 2,85-2,93 (m, 1H) 3,27 (s, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,99-4,01 (m, 2H) 4,52-4,56 (m, 1H) 5,26 (s, 2H) 6,87-6,89 (m, 3H) 7,23-7,24 (m, 1H) 7,60 (s, 1H).
3(3h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1.24 (d, J=6,3 Hz, 6H) 2,01-2,09 (m, 4H) 2,19-2,34 (m, 6H) 2,35 (s, 3H) 2,42-2,48 (m, 4H) 2,72-2,80 (m, 3H) 2,85-2,93 (m, 1H) 3,69 (s, 3H) 4,52-4,54 (m, 1H) 5,26 (s, 2H) 6,87-6,89 (m, 3H) 7,23-7,26 (m, 1H) 7,58 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 496 $[M+H]^+$.
4(4a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,59 (d, J=6,8 Hz, 3H) 2,83-2,92 (m, 1H) 3,85 (d, J=4,4 Hz, 2H) 4,78 (q, J=6,8 Hz, 1H) 6,68 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1H) 6,76-6,78 (m, 1H) 6,89 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H) 7,63 (br s, 1H).

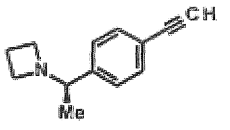
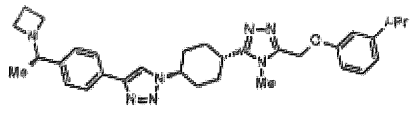
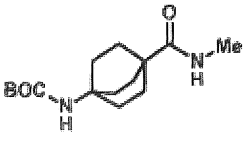
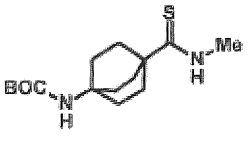
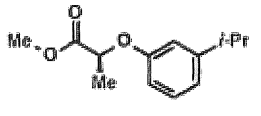
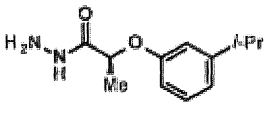
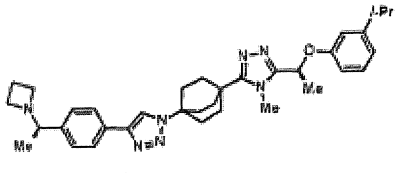
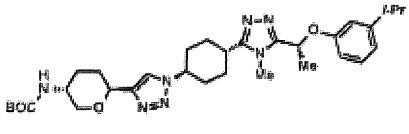
Bảng 12

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
4(4b)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,20-1,24 (m, 9H) 1,45 (s, 9H) 1,78 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,83-2,02 (m, 4H) 2,15-2,18 (m, 2H) 2,51-2,54 (m, 1H) 2,81-2,85 (m, 1H) 3,61 (s, 3H) 4,41 (br s, 1H) 5,72 (q, J=6,7 Hz, 1H) 6,80-6,83 (m, 3H) 7,16 (t, J=8,1 Hz, 1H).
4(4c)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1.20 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,21 (d, J=7,3 Hz, 3H) 1,22 (m, 2H) 1,78 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,80-1,86 (m, 1H) 1,92-2,00 (m, 5H) 2,50-2,53 (m, 1H) 2,76-2,87 (m, 2H) 3,62 (s, 3H) 5,73 (q, J=6,7 Hz, 1H) 6,79-6,84 (m, 3H) 7,16 (t, J=8,1 Hz, 1H).
4(4d)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,20 (d, J=6,7 Hz, 3H) 1,21 (d, J=6,7 Hz, 3H) 1,40-1,51 (m, 2H) 1,60-1,64 (m, 1H) 1,79 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,81-1,88 (m, 1H) 1,98-2.06 (m, 2H) 2,14-2,20 (m, 2H) 2,57 (tt, J=11,7, 3,5 Hz, 1H) 2,82-2,85 (m, 1H) 3,41 (tt, J=11,2, 4,1 Hz, 1H) 3,62 (s, 3H) 5,72 (q, J=6,7 Hz, 1H) 6,79-6,81 (m, 1H) 6,84-6,85 (m, 2H) 7.17 (t, J=7,8 Hz, 1H).
4(4e)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,19-1,23 (m, 6H) 1,47 (s, 9H) 1,58-1,61 (m, 2H) 1,80 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,89-1,91 (m, 2H) 1,99-2,05 (m, 4H) 2,13-2,20 (m, 2H) 2,39-2,41 (m, 2H) 2.48-2.54 (m, 1H) 2,71-2,73 (m, 1H) 2,84-2,86 (m, 1H) 3,35-3,37 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,87 (br s, 2H) 4,50-4,52 (m, 1H) 5,74 (q, J=6,8 Hz, 1H) 6,81-6,85 (m, 3H) 7,18 (t, J=8,3 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H).
4(4f)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,19-1,22 (m, 6H) 1,47 (s, 9H) 1,59-1,65 (m, 2H) 1,80 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,94-2,29 (m, 8H) 2,36-2,46 (m, 2H) 2,69-2,76 (m, 1H) 2,81-2.89 (m, 1H) 3.21-3.33 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 3,92-4,05 (m, 2H) 4,49-4,56 (m, 1H) 5,75 (q, J=6,7 Hz, 1H) 6,79-6,87 (m, 3H) 7,18 (t, J=8,3 Hz, 1H) 7,59 (s, 1H).
4(4g)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,21 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,80 (d, J=6,8 Hz, 3H) 2.02-2,03 (m, 4H) 2,12-2,31 (m, 6H) 2,34 (s, 3H) 2,43-2,46 (m, 4H) 2.71 (s, 3H) 2.82-2,88 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 4,51 (s, 1H) 5,74 (q, J=6,5 Hz, 1H) 6,81-6,85 (m, 3H) 7,17-7,18 (m, 1H) 7,57 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 510 [M+H]+.
5(5a)		1H NMR (CDCl3) δ(ppm) 1,09 (s, 9H) 3,90 (d, J=4,4 Hz, 2H) 4,20 (s, 2H) 7,38-7,43 (m, 4H) 7,45-7,47 (m, 2H) 7,60-7,61 (m, 4H) 7,88 (br s, 1H).

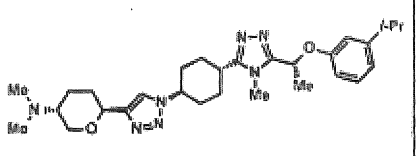
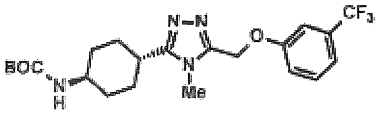
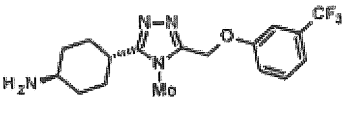
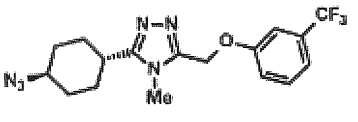
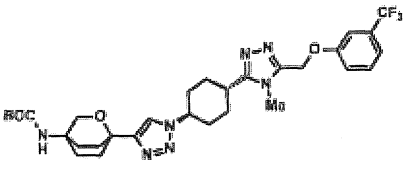
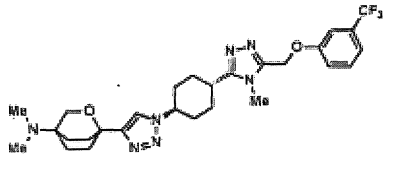
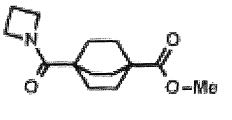
Bảng 13

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
5(5b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05 (s, 9H) 1,20-1,27 (m, 2H) 1,46 (s, 9H) 1,84-1,94 (m, 2H) 2,01-2,04 (m, 2H) 2,17-2,20 (m, 2H) 2,54-2,59 (m, 1H) 3,53-3,55 (m, 1H) 3,59 (s, 3H) 4,43 (br s, 1H) 4,86 (s, 2H) 7,38-7,40 (m, 4H) 7,43-7,46 (m, 2H) 7,64-7,66 (m, 4H).
5(5c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,43-1,52 (m, 2H) 1,83-1,88 (m, 2H) 2,05-2,09 (m, 2H) 2,18-2,20 (m, 2H) 2,61 (tt, J=11,7, 3,7 Hz, 1H) 3,42 (tt, J=11,2, 4,1 Hz, 1H) 3,61 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 7,39-7,40 (m, 4H) 7,44-7,46 (m, 2H) 7,64-7,66 (m, 4H).
5(5d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,96-2,27 (m, 11H) 2,39-2,47 (m, 2H) 2,72-2,79 (m, 1H) 2,96-3,03 (m, 2H) 3,05-3,12 (m, 2H) 3,64 (s, 3H) 4,49-4,56 (m, 1H) 4,88 (s, 2H) 7,38-7,48 (m, 6H) 7,58 (s, 1H) 7,65-7,68 (m, 4H).
5(5e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 2,03-2,04 (m, 5H) 2,22-2,25 (m, 5H) 2,33-2,35 (m, 1H) 2,35 (s, 3H) 2,38-2,49 (m, 3H) 2,74-2,76 (m, 3H) 3,64 (s, 3H) 4,51-4,53 (m, 1H) 4,88 (s, 2H) 7,40-7,46 (m, 6H) 7,59 (s, 1H) 7,66-7,66 (m, 4H).
5(5f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,95-2,01 (m, 5H) 2,16-2,21 (m, 5H) 2,25-2,31 (m, 1H) 2,31 (s, 3H) 2,39-2,44 (m, 4H) 2,71-2,74 (m, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,49-4,52 (m, 1H) 4,76 (s, 2H) 7,56 (s, 1H).
5(5g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,99-2,13 (m, 4H) 2,17-2,34 (m, 6H) 2,35 (s, 3H) 2,41-2,50 (m, 4H) 2,71-2,84 (m, 3H) 3,71 (s, 3H) 4,49-4,58 (m, 1H) 5,30 (s, 2H) 7,22 (dd, J=8,8, 3,4 Hz, 1H) 7,33 (d, J=3,4 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,59 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 556 $[M+H]^+$.
6(6a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,20 (d, J=6,3 Hz, 3H) 2,00-2,06 (m, 2H) 3,05-3,11 (m, 2H) 3,14-3,20 (m, 2H) 3,28-3,34 (m, 1H) 3,90 (s, 3H) 7,38 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,97 (d, J=8,3 Hz, 2H).
6(6b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,19 (d, J=6,3 Hz, 3H) 1,99-2,04 (m, 2H) 3,06 (q, J=7,0 Hz, 2H) 3,17 (q, J=7,0 Hz, 2H) 3,25 (q, J=6,3 Hz, 1H) 4,67 (s, 2H) 7,29-7,33 (m, 4H).

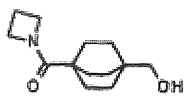
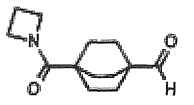
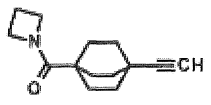
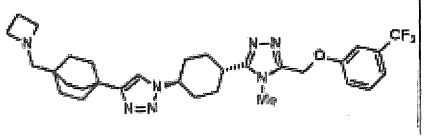
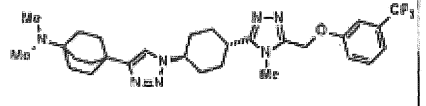
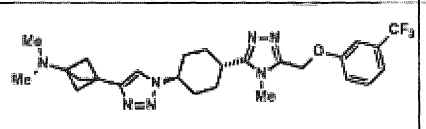
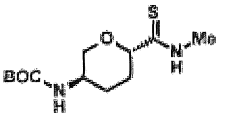
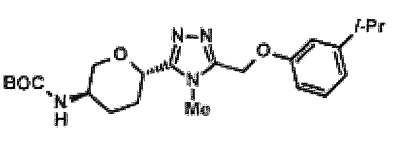
Bảng 14

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
6(6c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,99-2,04 (m, 2H) 3,03-3,08 (m, 3H) 3,16 (q, J=7,0 Hz, 2H) 3,24 (q, J=6,5 Hz, 1H) 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,43 (d, J=8,3 Hz, 2H).
6(6d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,24 (d, J=7,3 Hz, 6H) 2,02-2,10 (m, 6H) 2,23-2,24 (m, 2H) 2,46-2,48 (m, 2H) 2,80-2,82 (m, 1H) 2,86-2,92 (m, 1H) 3,09 (q, J=7,0 Hz, 2H) 3,20 (q, J=7.0 Hz, 2H) 3,28 (q, J=6,5 Hz, 1H) 3,70 (s, 3H) 4,58 (s, 1H) 5,27 (s, 2H) 6,86-6,91 (m, 3H) 7,24 (t, J=8,5 Hz, 1H) 7,37 (d, J=7,8 Hz, 2H) 7,77-7,78 (m, 3H). MS (APCI) m/z: 540 $[M+H]^+$.
7(7a)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,36 (s, 9H) 1,64-1,75 (m, 12H) 2,71 (s, 3H) 6,40 (br s, 1H) 7,31-7,33 (m, 1H).
7(7b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,36 (s, 9H) 1,69-1,80 (m, 6H) 1,80-1,88 (m, 6H) 2,94 (d, J=4,8 Hz, 3H) 6,43 (br s, 1H) 9,25 (d, J=4,0 Hz, 1H).
7(7c)		1H NMR: ($CDCl_3$) δ 1,23-1,25 (m, 6H) 1,63 (d, J=6,8 Hz, 3H) 2,82-2,94 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 4,80 (q, J=6,8 Hz, 1H) 6,68-6,69 (m, 1H) 6,80-6,82 (m, 1H) 6,86 (dd, J=7,7, 0,6 Hz, 1H) 7,18-7,22 (m, 1H).
7(7d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,22-1,24 (m, 6H) 1,55-1,59 (m, 3H) 2,84-2,91 (m, 1H) 3,89 (br s, 2H) 4,74-4,79 (m, 1H) 6,67-6,69 (m, 1H) 6,78 (s, 1H) 6,87-6,89 (m, 1H) 7,18-7,21 (m, 1H) 7,82-8,06 (m, 1H).
7(7e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,14-1,17 (m, 9H) 1,74 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,92-2,01 (m, 2H) 2,21-2,34 (m, 12H) 2,77-2,84 (m, 1H) 3,02-3,26 (m, 5H) 3,75 (s, 3H) 5,66 (q, J=6,8 Hz, 1H) 6,74-6,80 (m, 3H) 7,12 (t, J=8,0 Hz, 1H) 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2H) 7,68-7,71 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 580 $[M+H]^+$.
8(8a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,23 (d, J=6,9 Hz, 3H) 1,24 (d, J=6,9 Hz, 3H) 1,48 (s, 9H) 1,50-2,25 (m, 11H) 1,82 (d, J=6,9 Hz, 3H) 2,38-2,45 (m, 2H) 2,69-2,75 (m, 1H) 2,84-2,90 (m, 1H) 3,23 (t, J=10,7 Hz, 1H) 3,68 (s, 3H) 4,17-4,23 (m, 1H) 4,35-4,50 (m, 1H) 4,51-4,58 (m, 2H) 5,77 (q, J=6,9 Hz, 1H) 6,83-6,88 (m, 3H) 7,18-7,22 (m, 1H) 7,55 (s, 1H).

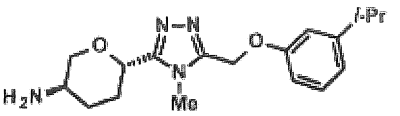
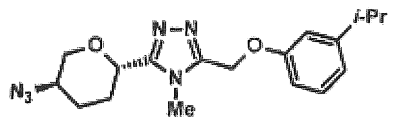
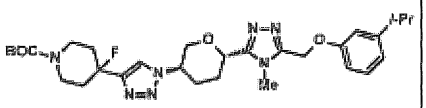
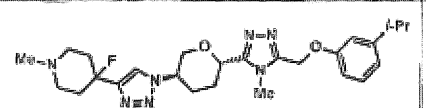
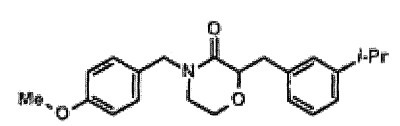
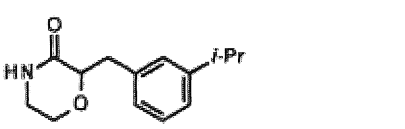
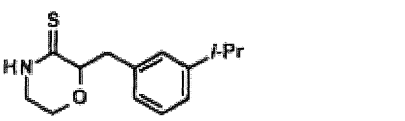
Bảng 15

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
8(8b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,16 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,31-2,40 (m, 14H) 1,67 (d, J=6,5 Hz, 3H) 2,50 (s, 6H) 2.80-2,93 (m, 2H) 3,58 (s, 3H) 4,00-4,03 (m, 1H) 4,38 (dd, J=11,5, 2,0 Hz, 1H) 4,54-4,69 (m, 1H) 5,76 (q, J=6,5 Hz, 1H) 6,84-6,87 (m, 3H) 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 522 $[M+H]^+$.
9(9a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,42 (s, 9H) 1,79-1,89 (m, 2H) 1,94-2,04 (m, 2H) 2,07-2,17 (m, 2H) 2,26-2,36 (m, 2H) 2,45 (s, 1H) 4,00 (s, 2H) 4,28 (br s, 1H).
9(9b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,20-1,33 (m, 2H) 1,45 (s, 9H) 1,83-1,95 (m, 2H) 1,99-2,07 (m, 2H) 2,20 (br d, J=12,2 Hz, 2H) 2,60 (tt, J=12,1, 3,5 Hz, 1H) 3,48-3,60 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 4,43 (br s, 1H) 5,28 (s, 2H) 7,22-7,31 (m, 3H) 7,42 (t, J=7,9 Hz, 1H).
9(9c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,18-1,29 (m, 2H) 1,79-1,91 (m, 2H) 1,96-2,07 (m, 4H) 2,54-2,65 (m, 1H) 2,76-2,86 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 5,28 (s, 2H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,39-7,43 (m, 1H).
9(9d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48-1,58 (m, 2H) 1,80-1,89 (m, 2H) 2,09-2,13 (m, 2H) 2,19-2,23 (m, 2H) 2,60-2,76 (m, 1H) 3,41-3,48 (m, 1H) 3,69 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 7,25-7,30 (m, 3H) 7,41-7,49 (m, 1H).
9(9e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,44 (s, 9H) 1,88-2,10 (m, 6H) 2,16-2,32 (m, 8H) 2,35-2,44 (m, 2H) 2,72-2,81 (m, 1H) 3,69 (s, 3H) 4,12 (s, 2H) 4,33-4,38 (m, 1H) 4,46-4,55 (m, 1H) 5,31 (s, 2H) 7,24-7,31 (m, 3H) 7,43 (t, J=7,6 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H).
9(9f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,77-2,10 (m, 8H) 2,14-2,29 (m, 6H) 2,26 (s, 6H) 2,36-2,44 (m, 2H) 2,72-2,81 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,94 (s, 2H) 4,48-4,56 (m, 1H) 5,31 (s, 2H) 7,23-7,31 (m, 3H) 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 560 $[M+H]^+$.
10(10a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,81 (s, 12H) 2,21 2,29 (m, 2H) 3,65 (s, 3H) 4,00 (br s, 2H) 4,36 (br s, 2H).

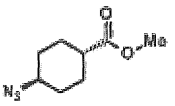
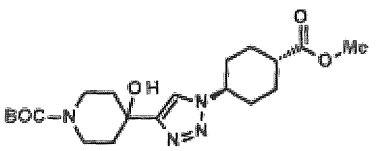
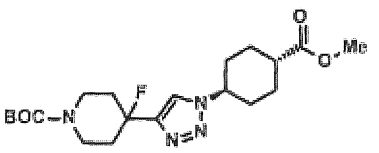
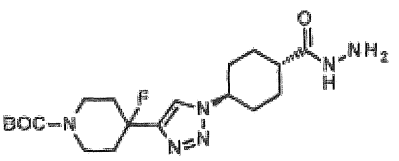
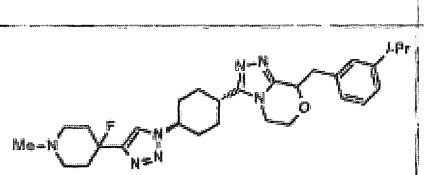
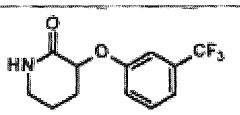
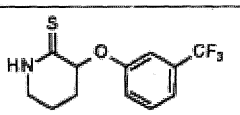
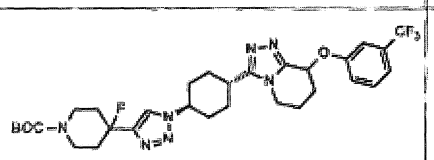
Bảng 16

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
10(10b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,40 (s, 12H) 2,06-2,19 (m, 2H) 2,16 (s, 2H) 3,22-3,26 (m, 5H).
10(10c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,42-1,46 (m, 6H) 1,60-1,64 (m, 6H) 2,07-2,10 (m, 2H) 2,17 (s, 2H) 3,23 (t, J=6,8 Hz, 2H) 9,44 (s, 1H).
10(10d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,29-1,33 (m, 6H) 1,65-1,69 (m, 6H) 1,99-2,01 (m, 3H) 2,05 (s, 2H) 3,15 (t, J=7,2 Hz, 2H).
10(10e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,49-1,53 (m, 6H) 1,84-1,88 (m, 6H) 2,03-2,10 (m, 6H) 2,19 (br s, 4H) 2,41 (br s, 2H) 2,80 (br s, 1H) 3,24 (t, J=6,8 Hz, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,47-4.51 (m, 1H) 5,32 (s, 2H) 7,23-7,30 (m, 4H) 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 584 $[M+H]^+$.
11		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,72-1,81 (m, 6H) 1,93-2.00 (m, 6H) 2,01-2,11 (m, 4H) 2.22 (d, J=7,8 Hz, 2H) 2,32 (s, 6H) 2,42 (d, J=7.2 Hz, 2H) 2,76-2,83 (m, 1H) 3,72 (s, 3H) 4.44-4.54 (m, 1H) 5,32 (s, 2H) 7,25-7,28 (m, 3H) 7,30 (s, 1H) 7,42-7,48 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 558 $[M+H]^+$.
12		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,88-2,00 (m, 4H) 2,05 (s, 6H) 2,09-2,17 (m, 2H) 2,22 (s, 6H) 2,28-2,39 (m, 2H) 2,63-2,81 (m, 1H) 3,63 (s, 3H) 4,37-4,48 (m, 1H) 5,24 (s, 2H) 7,16-7,23 (m, 4H) 7,32-7,40 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 516 $[M+H]^+$.
13(13a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,32-1,50 (m, 11H) 2,08-2,18 (m, 1H) 2,55-2,65 (m, 1H) 3,07 (t, J=10,6 Hz, 1H) 3,18 (d, J=4,9 Hz, 3H) 3,46-3,73 (m, 1H) 4,02-4,14 (m, 1H) 4,15-4,33 (m, 2H) 8,42 (br s, 1H).
13(13b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,43-1,49 (m, 9H) 1,52-1,62 (m, 1H) 2,22 (br s, 2H) 2,24-2,37 (m, 1H) 2,84-2,94 (m, 1H) 3,24 (t, J=10,3 Hz, 1H) 3,73 (br s, 1H) 3,76 (s, 3H) 4,08-4,14 (m, 1H) 4,32-4,53 (m, 1H) 4,53-4,72 (m, 1H) 5,19-5,30 (m, 2H) 6,84-6,91 (m, 3H) 7,28-7,38 (m, 1H).

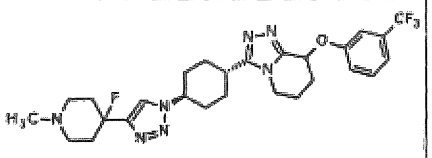
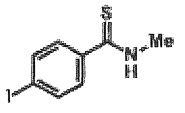
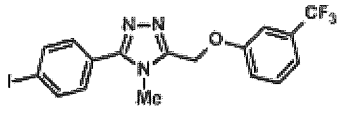
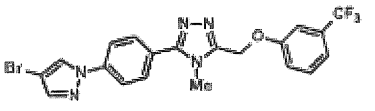
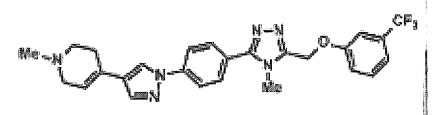
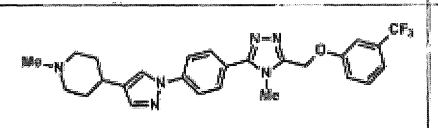
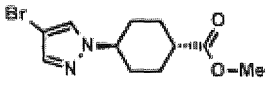
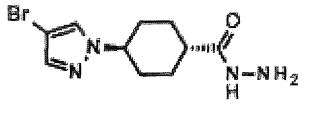
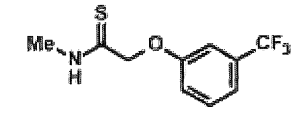
Bảng 17

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
13(13c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,8, 6H) 1,48-1,56 (m, 1H) 2,18-2,32 (m, 3H) 2,45-2,67 (m, 2H) 2,85-2,93 (m, 1H) 3,02-3,08 (m, 1H) 3,28-3,33 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,04-4,08 (m, 1H) 4,52-4,56 (m, 1H) 5,20-5,27 (m, 2H) 6,83-6,90 (m, 3H) 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H).
13(13d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,7 Hz, 6H) 1,68-1,77 (m, 1H) 2,28-2,36 (m, 2H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,84-2,93 (m, 1H) 3,41 (dd, J=11,2, 9,4 Hz, 1H) 3,54-3,62 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,99-4,04 (m, 1H) 4,56-4,61 (m, 1H) 5,25 (dd, J=17,9, 12,5 Hz, 2H) 6,83-6,91 (m, 3H) 7,23 (t, J=7,9 Hz, 1H).
13(13e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1.24 (d, J=6,7 Hz, 6H) 1,48 (s, 9H) 2,08-2,17 (m, 3H) 2,19-2,53 (m, 4H) 2,61-2,69 (m, 1H) 2,84-2,93 (m, 1H) 3,21-3,31 (m, 2H) 3,79 (s, 3H) 3,91-4,10 (m, 3H) 4,29-4,34 (m, 1H) 4,63-4,77 (m, 2H) 5,28 (dd, J=17,9, 12,5 Hz, 2H) 6,84-6,91 (m, 2H) 7,19-7,25 (m, 1H) 7,32-7,38 (m, 1H) 7,64-7,69 (m, 1H).
13(13f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,24 (d, J=6,7 Hz, 6H) 2,05-2,53 (m, 9H) 2,35 (s, 3H) 2,60-2,68 (m, 1H) 2,70-2,78 (m, 2H) 2,84-2,93 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,94-4,01 (m, 1H) 4,29-4,34 (m, 1H) 4,63-4,77 (m, 2H) 5,27 (dd, J=17,9, 12,5 Hz, 2H) 6,84-6,91 (m, 3H) 7,23 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,68 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 498 $[M+H]^+$.
14(14a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,26 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,89-2,91 (m, 1H) 2,95-3,01 (m, 1H) 3.07-3,12 (m, 1H) 3,35-3,39 (m, 2H) 3,65-3,73 (m, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,93-3,97 (m, 1H) 4,45-4,60 (m, 3H) 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,15-7,24 (m, 4H).
14(14b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1.17 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,82-2,96 (m, 2H) 3,07-3,15 (m, 1H) 3,24-3,29 (m, 1H) 3,35-3,50 (m, 1H) 3,60-3,66 (m, 1H) 3,86-3,90 (m, 1H) 4,02-4,09 (m, 1H) 4,30 (d, J=6,0 Hz, 1H) 7,04-7,19 (m, 4H).
14(14c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,27 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,90-2,92 (m, 1H) 3,11-3,17 (m, 1H) 3,31-3,46 (m, 2H) 3,76-3,80 (m, 2H) 4,04-4,06 (m, 1H) 4,69 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1H) 7,12-7,29 (m, 4H) 8,83-8,95 (m, 1H).

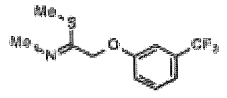
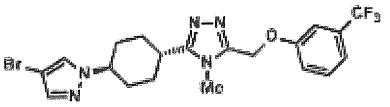
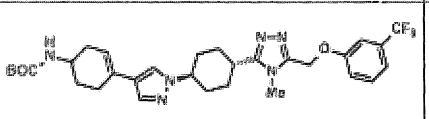
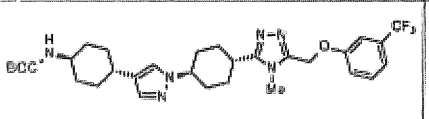
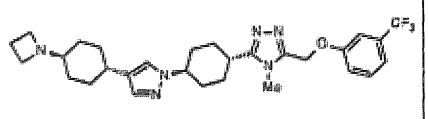
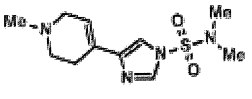
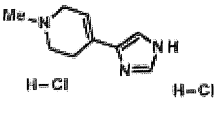
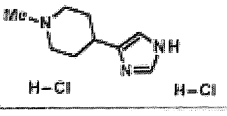
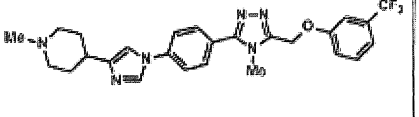
Bảng 18

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
14(14d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,32-1,39 (m, 2H) 1,45-1,54 (m, 2H) 2,02-2,06 (m, 4H) 2,24-2,30 (m, 1H) 3,25-3,31 (m, 1H) 3,65 (s, 3H).
14(14e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,47 (s, 9H) 1,66-1,69 (m, 2H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,22 (d, J=12,8 Hz, 2H) 2,32 (d, J=11,2 Hz, 2H) 2,30-2,42 (m, 1H) 3,00-3,19 (m, 1H) 3,26-3,45 (m, 2H) 3,71 (s, 3H) 3,77-4,00 (m, 2H) 4,36-4,52 (m, 1H) 7,40-7,55 (br s, 1H).
14(14f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,40 (s, 9H) 1,59-1,62 (m, 2H) 1,76-1,80 (m, 2H) 2,04-2,07 (m, 3H) 2,13-2,16 (m, 3H) 2,24-2,38 (m, 3H) 3,10-3,26 (br s, 2H) 3,64 (s, 3H) 3,80-4,06 (br s, 2H) 4,35-4,42 (m, 1H), 7,49 (s, 1H).
14(14g)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,41 (s, 9H) 1,61-1,64 (m, 2H) 1,77-1,85 (m, 4H) 1,91 (s, 2H) 1,97-2,22 (m, 7H) 3,64-3,68 (m, 2H) 4,47-4,53 (m, 1H) 8,39 (s, 1H) 9,04 (s, 1H).
14(14h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,18 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,89-2,05 (m, 4H) 2,08-2,20 (m, 5H) 2,32 (s, 3H) 2,34-2,45 (m, 2H) 2,71-2,85 (m, 5H) 3,00-3,07 (m, 3H) 3,55-3,58 (m, 1H) 3,74-3,86 (m, 3H) 4,17-4,19 (m, 1H) 4,46-4,51 (m, 1H) 4,97-4,99 (dd, J=9,6, 6,4 Hz, 1H) 7,04-7,19 (m, 4H) 7,52 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 522 $[M+H]^+$.
15(15a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,70-1,96 (m, 2H) 2,10-2,14 (m, 1H) 2,18-2,28 (m, 1H) 3,31-3,50 (m, 2H) 4,75 (dd, J=7,6, 5,6 Hz, 1H) 6,33 (s, 1H) 7,22-7,29 (m, 2H) 7,37-7,44 (m, 1H) 7,55-7,59 (m, 1H).
15(15b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,84-1,97 (m, 1H) 2,07-2,24 (m, 3H) 3,33-3,58 (m, 2H) 5,06 (t, J=4,4 Hz, 1H) 7,25-7,29 (m, 1H,) 7,32-7,38 (m, 2H) 7,39-7,47 (m, 1H) 8,75-9,10 (m, 1H).
15(15c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,47-1,51 (m, 9H) 1,99-2,28 (m, 12H) 2,41-2,56 (m, 4H) 2,75-2,88 (m, 1H) 3,12-3,41 (m, 3H) 3,85 (d, J=11,7, 5,1 Hz, 1H) 4,01 (s, 2H) 4,13-4,24 (m, 1H) 5,64-5,74 (m, 1H) 7,27 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7,39-7,48 (m, 2H) 7,50-7,55 (m, 1H) 7,62 (s, 1H).

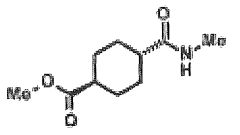
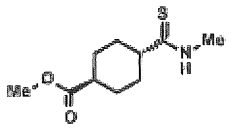
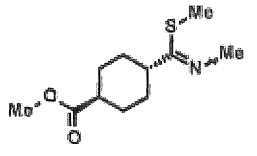
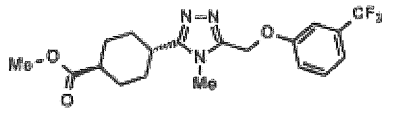
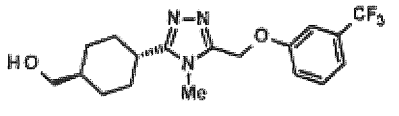
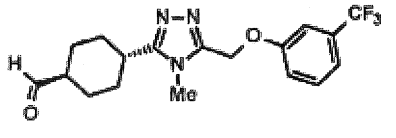
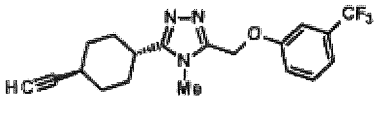
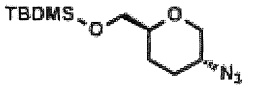
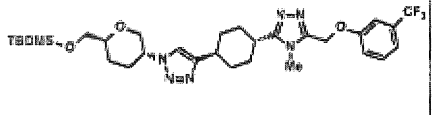
Bảng 19

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
15(15d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,88-2,22 (m, 12H) 2,28 (s, 3H) 2,32-2,45 (m, 6H) 2,60-2,79 (m, 3H) 3,72-3,79 (m, 1H) 4,06-4,10 (m, 1H) 4,45 (s, 1H) 5,56-5,63 (m, 1H) 7,16-7,18 (m, 1H) 7,30-7,39 (m, 2H) 7,42-7,47 (m, 1H) 7,51 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 548 $[M+H]^+$.
16(16a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,35 (d, J=4,6 Hz, 3H) 7,48 (d, J=8,4 Hz, 2H) 7,62 (m, 1H) 7,73 (d, J=8,4 Hz, 2H).
16(16b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,78 (s, 3H) 5,38 (s, 2H) 7,28-7,31 (m, 3H) 7,39-7,47 (m, 3H) 7,88 (d, J=8,4 Hz, 2H).
16(16c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,82 (s, 3H) 5,40 (s, 2H) 7,29-7,32 (m, 3H) 7,44-7,47 (m, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,79 (d, J=9,2 Hz, 2H) 7,84 (d, J=9,2 Hz, 2H) 8,03 (s, 1H).
16(16d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 2,51 (s, 3H) 2,59-2,64 (m, 2H) 2,79-2,84 (m, 2H) 3,22-3,27 (m, 2H) 3,82 (s, 3H) 5,40 (s, 2H) 6,03-6,06 (m, 1H) 7,28-7,32 (m, 3H) 7,44-7,48 (m, 1H) 7,77 (d, J=9,2 Hz, 2H) 7,83 (s, 1H) 7,86 (d, J=9,2 Hz, 2H) 7,93 (s, 1H).
16(16e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,71-1,79 (m, 2H) 1,98 (d, J=13,8 Hz, 2H) 2,08 (t, J=11,5 Hz, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,53-2,59 (m, 1H) 2,73 (d, J=11,5 Hz, 2H) 3,81 (s, 3H) 5,39 (s, 2H) 7,28-7,32 (m, 3H) 7,43-7,47 (m, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,74-7,79 (m, 3H) 7,84 (d, J=9,2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 497 $[M+H]^+$.
17(17a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,60-1,78 (m, 2H) 2,06-2,20 (m, 4H) 2,24-2,37 (m, 1H) 3,55-3,72 (m, 3H) 4,05-4,14 (m, 1H) 7,30-7,43 (m, 2H).
17(17b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,48-1,74 (m, 4H) 1,78 (d, J=11,2 Hz, 2H) 1,95-2,17 (m, 3H) 4,02-4,25 (m, 3H) 7,51 (s, 1H) 8,00 (1H, s, 1H) 9,01 (s, 1H).
17(17c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,30 (d, J=4,8 Hz, 3H) 4,82-5,06 (m, 2H) 7,08-7,12 (m, 1H) 7,20 (s, 1H) 7,26-7,33 (m, 1H) 7,41-7,48 (m, 1H) 8,17-8,69 (m, 1H).

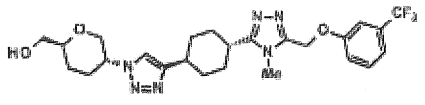
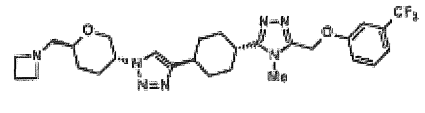
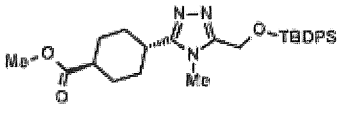
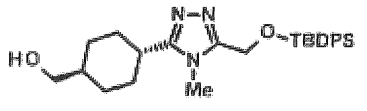
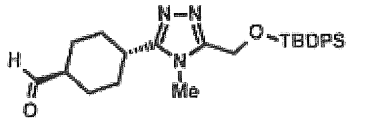
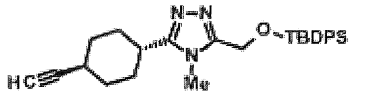
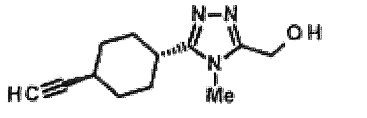
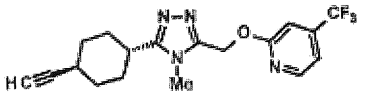
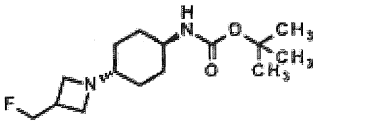
Bảng 20

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
17(17d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 2,66 (s, 3H) 3,16 (s, 3H) 4,79 (s, 2H) 7,10 (s, 1H) 7,15-7,20 (m, 2H) 7,31-7,34 (m, 1H).
17(17e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,88-2,05 (m, 4H) 2,11-2,27 (m, 3H) 2,29-2,38 (m, 2H) 2,70-2,82 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 4,17-4,30 (m, 1H) 5,31 (s, 1H) 5,28-5,33 (m, 1H) 7,22-7,33 (m, 4H) 7,40-7,47 (m, 1H) 7,49 (d, J=4.0 Hz, 2H).
17(17f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,47 (s, 9H) 1,68-1,76 (m, 1H) 1,95-2,08 (m, 6H) 2,15-2,23 (m, 2H) 2,28-2,46 (m, 4H) 2,48-2,58 (m, 1H) 2,71-2,82 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,81-3,92 (m, 1H) 4,16-4,26 (m, 1H) 4,56-4,65 (m, 1H) 5,32 (s, 2H) 5,91 (s, 1H) 7,24-7,32 (m, 3H) 7,40-7,46 (m, 2H) 7,59 (s, 1H).
17(17g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,18-1,28 (m, 2H) 1,38-1,47 (m, 11H) 1,93-2,21 (m, 10H) 2,28-2,36 (m, 2H) 2,41-2,48 (m, 1H) 2,71-2,81 (m, 1H) 3,40-3,54 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 4,14-4,23 (m, 1H) 4,38-4,48 (m, 1H) 5,31 (s, 2H) 7,23-7,29 (m, 4H) 7,37 (s, 1H) 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H).
17(17h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05-1,15 (m, 2H) 1,27-1,37 (m, 2H) 1,83 1,91 (m, 2H) 1,94-2,03 (m, 7H) 2,05-2,10 (m, 2H) 2,15-2,22 (m, 2H) 2,29-2,36 (m, 2H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,71-2,81 (m, 1H) 3,22 (t, J=7,2 Hz, 4H) 3,70 (s, 3H) 4,13-4,22 (m, 1H) 5,31 (s, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,26-7,29 (m, 3H) 7,38 (s, 1H) 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 543 $[M+H]^+$.
18(18a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 2,41 (s, 3H) 2,44-2,49 (m, 2H) 2,65 (t, J=5,7 Hz, 2H) 2,86 (s, 6H) 3,12-3,15 (m, 2H) 6,50 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,83-7,85 (m, 1H).
18(18b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 2,56-2,68 (m, 1H) 2,80 (s, 3H) 3,12-3,25 (m, 1H) 3,29-3,60 (m, 2H) 3,67-3,82 (m, 1H) 3,89-4,01 (m, 1H) 6,52 (s, 1H) 7,81 (s, 1H) 9,16 (s, 1H) 11,08 (br s, 1H).
18(18c)		1H NMR (CD_3OD) δ(ppm) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,25-2,35 (m, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,10-3,24 (m, 4H) 3,61-3,66 (m, 2H) 7,46 (s, 1H) 8,90 (s, 1H).
18(18d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,68-1,80 (m, 2H) 2,04-2,15 (m, 4H) 2,32 (s, 3H) 2,58-2,67 (m, 1H) 2,93-2,98 (m, 2H) 3,83 (s, 3H) 5,40 (s, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,28-7,34 (m, 3H) 7,46 (t, J=8,0 Hz, 1H) 7,52-7,58 (m, 2H) 7,79 (s, 1H) 7,80 (s, 1H) 7,87 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 497 $[M+H]^+$.

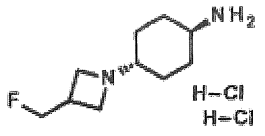
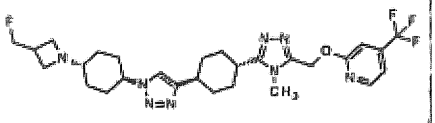
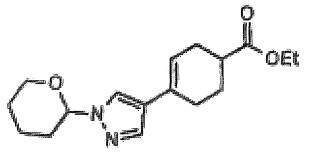
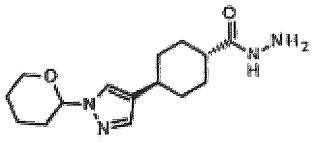
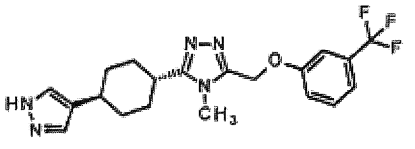
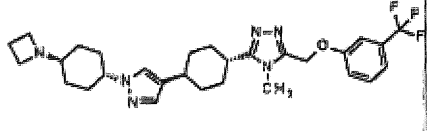
Bảng 21

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
19(19a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,38-1,58 (m, 4H) 1,92-1,98 (m, 2H) 2,01-2,09 (m, 3H) 2,27-2,34 (m, 1H) 2,81 (d, J=4,9 Hz, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,40-5,48 (m, 1H).
19(19b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,44-1,54 (m, 2H) 1,69-1,79 (m, 2H) 1,93-1,98 (m, 2H) 2,07-2,12 (m, 2H) 2,31-2,38 (m, 1H) 2,41-2,48 (m, 1H) 3,19 (d, J=4,9 Hz, 3H) 3,67 (s, 3H) 7,26-7,31 (m, 1H).
19(19c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,44-1,56 (m, 4H) 1,79-1,85 (m, 0,7H) 1,88-1,97 (m, 1,3H) 2,04-2,11 (m, 2H) 2,20 (s, 1H) 2,29-2,36 (m, 1H) 2,42 (s, 2H) 2,47-2,53 (m, 0,7H) 2,80-2,87 (m, 0,3H) 3,17 (s, 2H) 3,26 (s, 1H) 3,67 (s, 1,3H) 3,67 (s, 0,7H).
19(19d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,52-1,64 (m, 2H) 1,87-1,98 (m, 2H) 2,06-2,14 (m, 2H) 2,16-2,23 (m, 2H) 2,47 (dt, J=12,2, 3,4 Hz, 1H) 2,75 (dt, J=12,2, 3,4 Hz, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 5,40 (s, 2H) 7,22-7,32 (m, 3H) 7,45 (t, J=7,8 Hz, 1H).
19(19e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1,08-1,20 (m, 2H) 1,34 (d, J=5,4 Hz, 1H) 1,55-1,72 (m, 1H) 1,76-1,89 (m, 2H) 1,94-2,11 (m, 4H) 2,62 (dt, J=12,2, 3,4 Hz, 1H) 3,53 (t, J=5,9 Hz, 2H) 3,66 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,42 (t, J=7,8 Hz, 1H).
19(19f)		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,36-1,47 (m, 2H) 1,82-1,92 (m, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,18-2,25 (m, 2H) 2,36-2,44 (m, 1H) 2,64 (dt, J=12,2, 3,4 Hz, 1H) 3,67 (s, 3H) 5,30 (s, 2H) 7,22-7,31 (m, 3H) 7,43 (t, J=7,8 Hz, 1H) 9,70 (s, 1H).
19(19g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,43-2,20 (m, 8H) 2,11 (s, 1H) 2,40-2,45 (m, 1H) 2,65-2,70 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 5,31 (s, 2H) 7,26-7,36 (m, 3H) 7,43-7,46 (m, 1H).
19(19h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 0,06 (s, 6H) 0,89 (s, 9H) 1,35-1,55 (m, 2H) 1,78-1,85 (m, 1H) 2,16-2,22 (m, 1H) 3,17 (t, J=10,7 Hz, 1H) 3,28-3,33 (m, 1H) 3,37-3,45 (m, 1H) 3,51 (dd, J=10,7, 5,4 Hz, 1H) 3,65 (dd, J=10,7, 5,9 Hz, 1H) 4,00-4,04 (m, 1H).
19(19i)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 0,08 (s, 6H) 0,91 (s, 9H) 1,53-2,40 (m, 12H) 2,69-2,78 (m, 1H) 2,83-2,91 (m, 1H) 3,47-3,51 (m, 1H) 3,57-3,61 (m, 1H) 3,64-3,69 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 3,72-3,75 (m, 1H) 4,25-4,28 (m, 1H) 4,50-4,56 (m, 1H) 5,30 (s, 2H) 7,24-7,28 (m, 4H) 7,41-7,44 (m, 1H).

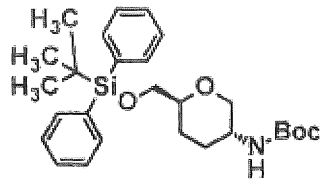
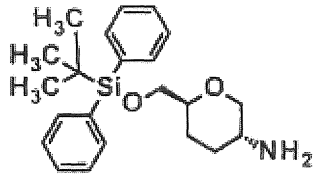
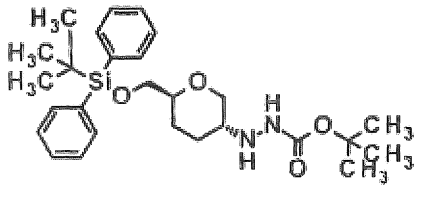
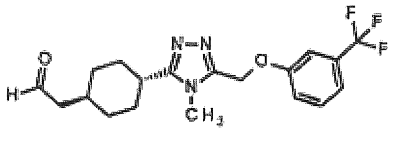
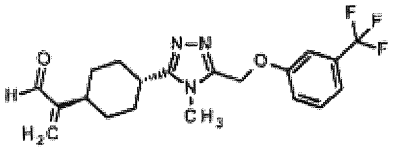
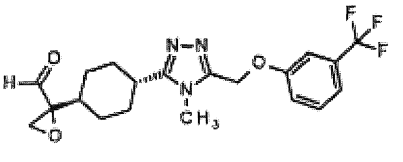
Bảng 22

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
19(19j)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,61-2,36 (m, 12H) 2,40-2,44 (m, 1H) 2,72-2,78 (m, 1H) 2,87-2,93 (m, 1H) 3,60-3,77 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,32-4,38 (m, 1H) 4,54-4,61 (m, 1H) 5,32 (s, 2H) 7,27-7,32 (m, 4H) 7,42 -7,47 (m, 1H).
19(19k)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48-2,15 (m, 11H) 2,23-2,27 (m, 2H) 2,34-2,39 (m, 1H) 2,45 (dd, J=8,5, 4,0 Hz, 1H) 2,60 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H) 2,69-2,75 (m, 1H) 2,84-2,89 (m, 1H) 3,22-3,29 (m, 4H) 3,38-3,42 (m, 1H) 3,61-3,67 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 4,24-4,27 (m, 1H) 4,48-4,54 (m, 1H) 5,30 (s, 2H) 7,24-7,27 (m, 4H) 7,42 (t, J=7,9 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 560 $[M+H]^+$.
20(20a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05 (s, 9H) 1,52-1,64 (m, 2H) 1,76-1,87 (m, 2H) 2,01-2,11 (m, 2H) 2,12-2,22 (m, 2H) 2,39-2,47 (m, 1H) 2,57-2,65 (m, 1H) 3,60 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 7,36-7,48 (m, 6H) 7,62-7,68 (m, 4H).
20(20b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03 (s, 9H) 1,08-1,14 (m, 1H) 1,56-1,65 (m, 1H) 1,72-1,87 (m, 3H) 1,92-2,02 (m, 5H) 2,51-2,59 (m, 1H) 3,47-3,51 (m, 2H) 3,57 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 7,35-7,39 (m, 4H) 7,40-7,44 (m, 2H) 7,62-7,65 (m, 4H).
20(20c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03 (s, 9H) 1,32-1,42 (m, 2H) 1,73-1,87 (m, 2H) 2,04-2,11 (m, 2H) 2,14-2,20 (m, 2H) 2,33-2,39 (m, 1H) 2,53-2,60 (m, 1H) 3,58 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 7,34-7,45 (m, 6H) 7,62-7,66 (m, 4H) 9,67 (s, 1H).
20(20d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,47-1,58 (m, 2H) 1,73-1,83 (m, 2H) 1,96-2,04 (m, 2H) 2,09 (d, J=2,1 Hz, 1H) 2,14-2,22 (m, 2H) 2,34-2,44 (m, 1H) 2,57-2,65 (m, 1H) 3,60 (s, 3H) 4,86 (s, 2H) 7,37-7,48 (m, 6H) 7,62-7,68 (m, 4H).
20(20e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,47-1,58 (m, 2H) 1,68-1,79 (m, 2H) 1,94-2,03 (m, 2H) 2,09 (d, J=2,0 Hz, 1H) 2,13-2,21 (m, 2H) 2,33-2,42 (m, 1H) 2,58-2,66 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 3,81 (br s, 1H) 4,77 (s, 2H).
20(20f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48-1,60 (m, 2H) 1,75-1,88 (m, 2H) 1,98-2,06 (m, 2H) 2,09 (d, J=2,4 Hz, 1H) 2,15-2,25 (m, 2H) 2,36-2,45 (m, 1H) 2,62-2,71 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 5,58 (s, 2H) 7,07 (s, 1H) 7,16 (d, J=5,4 Hz, 1H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H).
20(20g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,01-1,15 (m, 4H) 1,44 (s, 9H) 1,72-1,84 (m, 2H) 1,88-2,07 (m, 3H) 2,70-2,86 (m, 1H) 2,98 (t, J=6,8 Hz, 2H) 3,30-3,46 (m, 3H) 4,35 (br s, 1H) 4,48 (dd, J=7,4, 5,4 Hz, 2H).

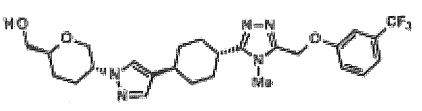
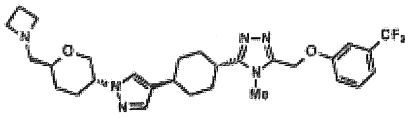
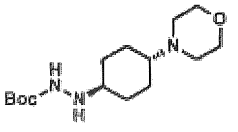
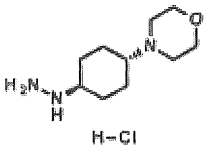
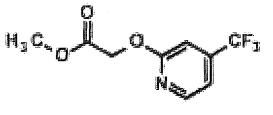
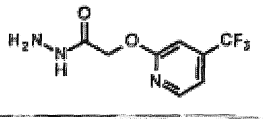
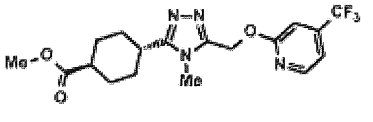
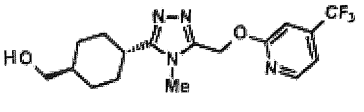
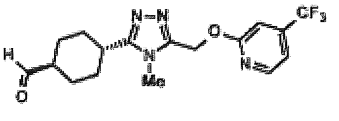
Bảng 23

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
20(20h)		1H NMR (CD_3OD) δ(ppm) 1,27-1,59 (m, 4H) 2,10-2,24 (m, 4H) 3,05-3,23 (m, 2H) 4,04-4,20 (m, 2H) 4,20-4,81 (m, 5H).
20(20i)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,16-1,29 (m, 2H) 1,60-1,72 (m, 2H) 1,75-1,87 (m, 2H) 1,90-2,04 (m, 4H) 2,06-2,18 (m, 4H) 2,20-2,33 (m, 4H) 2,69-2,93 (m, 3H) 3,06 (d, J=7,3 Hz, 1H) 3,41 (t, J=6,8 Hz, 2H) 3,66 (s, 3H) 4,34-4,44 (m, 1H) 4,45 (d, J=5,4 Hz, 1H) 4,55 (d, J=5,9 Hz, 1H) 5,59 (s, 2H) 7,02 (s, 1H) 7,16 (d, J=4,9 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 8,36 (d, J=5.4 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 577 $[M+H]^+$.
21(21a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,23-1,28 (m, 3H) 1,56-1,82 (m, 4H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,18-2,29 (m, 2H) 2,32-2,45 (m, 4H) 2,51-2,64 (m, 1H) 3,68-3,70 (m, 2H) 4,03-4,18 (m, 2H) 5,32-5,34 (m, 1H) 5,96-5,99 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,60 (s, 1H).
21(2b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25-1.46 (m, 2H) 1.52-1,77 (m, 6H) 1,87-1,98 (m, 2H) 2,03-2,15 (m, 7H) 2,42-2,53 (m, 1H) 3,60-3,78 (m, 1H) 4,06-4,10 (m, 1H) 5,33 (dd, J=9,6, 2,4 Hz, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,39-7,41 (m, 2H).
21(21c)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1.35-1.55 (m, 2H) 1,60-1,77 (m, 2H) 1,91-2,10 (m, 4H) 2.54-2.57 (m, 1H) 2,79-2,92 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.46 (s, 3H) 7,54-7,60 (m, 1H).
21(21d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05-1,13 (m, 2H) 1,38-1,45 (m, 2H) 1,68-1,84 (m, 2H) 1,84-1,87 (m, 4H) 1,97-2,10 (m, 9H) 2,52-2,70 (m, 2H) 3,14 (t, J=7,2 Hz, 4H) 3,60 (s, 3H) 3,96-4,10 (m, 1H) 5,22 (s, 2H) 7,15-7,20 (m, 4H) 7,30-7,37 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 543 $[M+H]^+$.

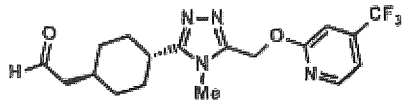
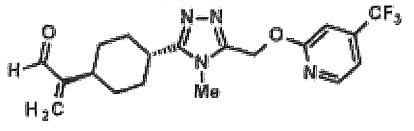
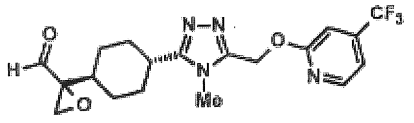
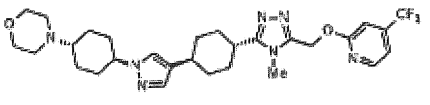
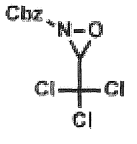
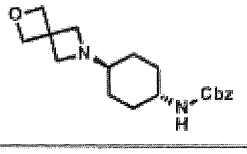
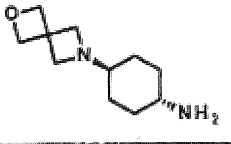
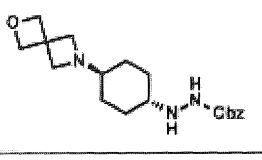
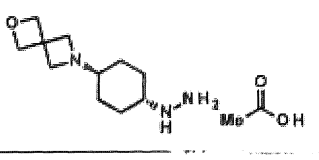
Bảng 24

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
22(22a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05 (s, 9H) 1,19-1,30 (m, 1H) 1,36-1,50 (m, 10H) 1,77-1,84 (m, 1H) 2,06-2,15 (m, 1H) 2,97 (t, J=10,7 Hz, 1H) 3,30-3,37 (m, 1H) 3,51-3,67 (m, 2H) 3,71 (dd, J=10,7, 4,9 Hz, 1H) 4,05 (ddd, J=10,7, 4,9, 2,0 Hz, 1H) 4,23 (br s, 1H) 7,33-7,45 (m, 6H) 7,63-7,69 (m, 4H).
22(22b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1.05 (s, 9H) 1,15-1,28 (m, 1H) 1,31-1,41 (m, 1H) 1,53 (br s, 2H) 1,77-1,83 (m, 1H) 2,00-2,08 (m, 1H) 2,73-2,82 (m, 1H) 2,96 (t, J=10,7 Hz, 1H) 3,30-3,38 (m, 1H) 3,53 (dd, J=10,3, 5,9 Hz, 1H) 3,72 (dd, J=10,7, 4,9 Hz, 1H) 3,91 (ddd, J=10.7, 4,9, 2,4 Hz, 1H) 7,34-7,45 (m, 6H) 7,63-7,70 (m, 4H).
22(22c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,05 (s, 9H) 1,22-1,42 (m, 2H) 1,42-1,53 (m, 9H) 1,76-1,84 (m, 1H) 1,93-2,02 (m, 1H) 2,91-3,01 (m, 1H) 3,09 (t, J=10,3 Hz, 1H) 3,31-3,38 (m, 1H) 3,53 (dd, J=10,7, 5,9 Hz, 1H) 3,72 (dd, J=10,3, 5,4 Hz, 1H) 3,83 (br s, 1H) 4,04 (ddd, J=10,7, 4.4, 2,5 Hz, 1H) 5,94 (br s, 1H) 7,34-7,44 (m, 6H) 7,63-7,69 (m, 4H).
22(22d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03-1,25 (m, 2H) 1,50-1,62 (m, 1H) 1,72-1,91 (m, 2H) 1,91 2,09 (m, 4H) 2,38 (dd, J=6,8, 2,0 Hz, 2H) 2,56-2,70 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,42 (t, J=7,8 Hz, 1H) 9,70 (d, J=2,0 Hz, 1H).
22(22e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,35-1,48 (m, 2H) 1,85-2,01 (m, 4H) 2,02-2.11 (m, 2H) 2,57-2,72 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 6,00 (s, 1H) 6,27 (s, 1H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,42 (t, J=7,8 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H).
22(22f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,30-1,42 (m, 1H) 1,44-1,57 (m, 1H) 1,75-1,96 (m, 4H) 2,00-2,15 (m, 3H) 2,57-2,67 (m, 1H) 3,01 (d, J=4,0 Hz, 1H) 3,13 (d, J=4,0 Hz, 1H) 3,65 (s, 3H) 5,29 (s, 2H) 7,20-7,29 (m, 3H) 7,42 (t, J=7,5 Hz, 1H) 8,87 (s, 1H).

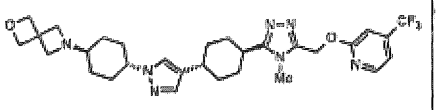
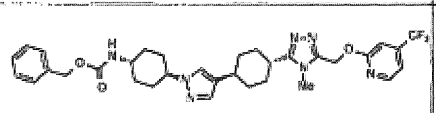
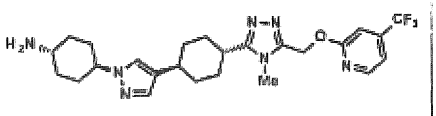
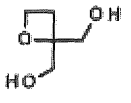
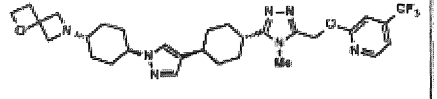
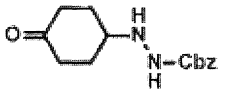
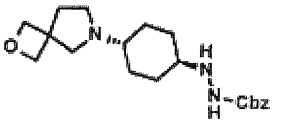
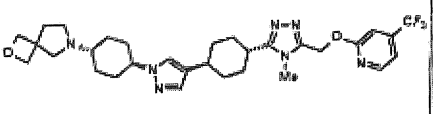
Bảng 25

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
22(22g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,41-1,56 (m, 4H) 1,56-1,64 (m, 1H) 1,76-1,82 (m, 1H) 1,86-1,97 (m, 2H) 2,05-2,19 (m, 5H) 2,26-2,33 (m, 1H) 2,56-2,72 (m, 2H) 3,51-3,62 (m, 2H) 3,63-3,72 (m, 4H) 4,17-4,28 (m, 2H) 5,30 (s, 2H) 7,19-7,29 (m, 4H) 7,38-7,47 (m, 2H).
22(22h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,41-1,55 (m, 5H) 1,75-1,85 (m, 1H) 1,87-1,99 (m, 2H) 2,02-2,19 (m, 6H) 2,21-2,32 (m, 1H) 2,39-2,47 (m, 1H) 2,55-2,74 (m, 3H) 3,18-3,31 (m, 3H) 3,32-3,41 (m, 1H) 3,55-3,64 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 4,13-4,26 (m, 2H) 5,30 (s, 2H) 7,17-7,32 (m, 4H) 7,46-7,87 (m, 2H). MS (APCI) m/z: 559 $[M+H]^+$.
23(23a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,11-1,17 (m, 2H) 1,24-1,32 (m, 2H) 1,48 (s, 9H) 1,94-1,97 (m, 4H) 2,20-2,23 (m, 1H) 2,50-2,63 (m, 4H) 2,57-2,77 (m, 1H) 3,72-3,75 (m, 4H) 3,97 (br s, 1H) 6,11 (br s, 1H).
23(23b)		1H NMR (D_2O) δ(ppm) 1,32-1,38 (m, 2H) 1,47-1,54 (m, 2H) 2,15-2,20 (m, 4H) 3,05-3,14 (m, 4H) 3,16-3,17 (m, 2H) 3,69 3,72 (m, 2H) 3,99-4,03 (m, 2H).
23(23c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,78 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 7,10-7,14 (m, 2H) 8,26 (d, J=5,5 Hz, 1H).
23(23d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 3,51-4,26 (m, 2H) 4,96 (s, 2H) 7,07-7,09 (m, 1H) 7,17-7,20 (m, 1H) 7,51-7,65 (m, 1H) 8,32-8,34 (m, 1H).
23(23e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,53-1,73 (m, 2H) 1,78-1,91 (m, 2H) 2,04-2,12 (m, 2H) 2,14-2,23 (m, 2H) 2,39-2,50 (m, 1H) 2,61-2,70 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 5,58 (s, 2H) 7,00-7,02 (m, 1H) 7,15-7,18 (m, 1H) 8,36 (d, J=5,5 Hz, 1H).
23(23f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,08-1,17 (m, 2H) 1,51-2,05 (m, 7H) 2,57-2,64 (m, 1H) 3,51 (t, J=5,9 Hz, 2H) 3,62 (s, 3H) 5,55 (s, 2H) 6,98-6,99 (m, 1H) 7,13 (d, J=5,4 Hz, 1H) 8,33 (d, J=5,4 Hz, 1H).
23(23g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,37-1,48 (m, 2H) 1,70-2,51 (m, 7H) 2,60-2,69 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 5,59 (s, 2H) 7,01 (s, 1H) 7,16 (d, J=4,9 Hz, 1H) 8,36 (d, J=4,9 Hz, 1H) 9,71 (s, 1H).

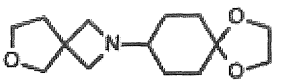
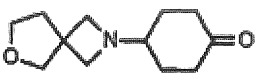
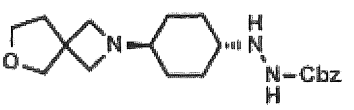
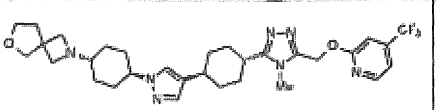
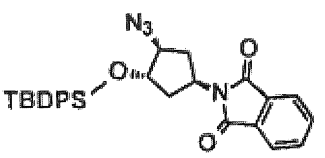
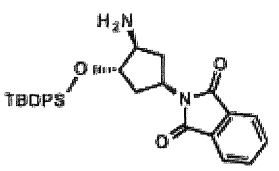
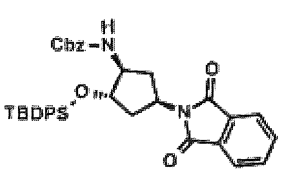
Bảng 26

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
23(23h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,13-1,22 (m, 2H) 1,61-2,06 (m, 7H) 2,36 (dd, J=6,6, 2,2 Hz, 2H) 2.57-2,64 (m, 1H) 3,61 (s, 3H) 5,55 (s, 2H) 6,98-6,99 (m, 1H) 7,12-7,14 (m, 1H) 8,33 (d, J=5,4 Hz, 1H) 9,76 (t, J=2,2 Hz, 1H).
23(23i)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,34-1,44 (m, 2H) 1,85-1,98 (m, 4H) 2,03-2,08 (m, 2H) 2,56-2,63 (m, 1H) 2,64-2,71 (m, 1H) 3,62 (s, 3H) 5,55 (s, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,25 (s, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,13 (d, J=5,4 Hz, 1H) 8,33 (d, J=5,4 Hz, 1H) 9,52 (s, 1H).
23(23j)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,30-1,39 (m, 1H) 1,44-1,53 (m, 1H) 1,76-1,93 (m, 4H) 2,00-2,12 (m, 3H) 2,58-2,64 (m, 1H) 2,98 (d, J=4,4 Hz, 1H) 3,10 (d, J=4,4 Hz, 1H) 3,61 (s, 3H) 5,55 (s, 2H) 6,98-6,99 (m, 1H) 7,12-7,14 (m, 1H) 8,33 (d, J=4,9 Hz, 1H) 8,85 (s, 1H).
23(23k)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,38-2,41 (m, 17H) 2,53-2,70 (m, 6H) 3,65 (s, 3H) 3,72-3,75 (m, 4H) 4,00-4,13 (m, 1H) 5,59 (s, 2H) 7,01 (s, 1H) 7,16 (d, J=5,0Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,38 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,0Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 574 $[M+H]^+$.
24(24a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 5,03 (s, 1H) 5,34 (s, 2H) 7,38-7,44 (m, 5H).
24(24b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,02-1,14 (m, 4H) 1,71-1,78 (m, 2H) 1,78-1,87 (m, 1H) 1,96-2,07 (m, 2H) 3,33 (s, 4H) 3,39-3,50 (m, 1H) 4,73 (s, 4H) 5,08 (s, 2H) 7,27-7,40 (m, 5H).
24(24c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 0,96-1,11 (m, 4H) 1,70-1,76 (m, 2H) 1,80-1,87 (m, 3H) 2,58-2,67 (m, 1H) 3,33 (s, 4H) 4.73 (s, 4H).
24(24d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 0,92-1,13 (m, 4H) 1,70-1,79 (m, 2H) 1,80-1,92 (m, 3H) 2,73-2,85 (m, 1H) 3,33 (s, 4H) 3,98 (br s, 1H) 4,73 (s, 4H) 5,13 (s, 2H) 6,19 (br s, 1H) 7,32-7,40 (m, 5H).
24(24e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,04-1,28 (m, 4H) 1,76-1,87 (m, 2H) 2,00-2,21 (m, 6H) 2,56-2,63 (m, 1H) 3,48-3,79 (m, 4H) 4,71-4,79 (m, 4H) 5,57-5,93 (m, 3H).

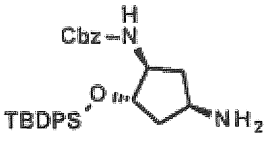
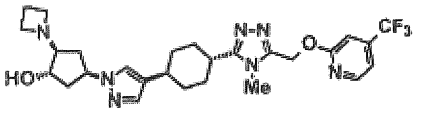
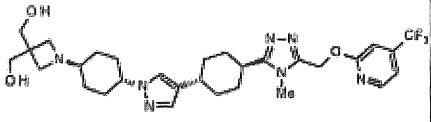
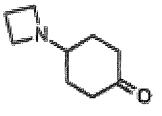
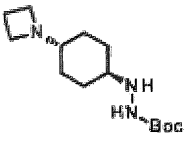
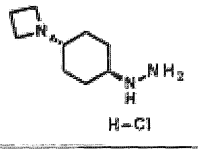
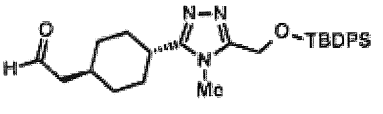
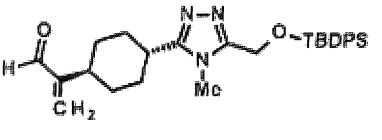
Bảng 27

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
24(24f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,09-1,23 (m, 2H) 1,42-1,54 (m, 2H) 1,69-1,81 (m, 2H) 1,85-2,20 (m, 11H) 2,64-2,66 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,65 (s, 3H) 3,98-4,06 (m, 1H) 4,75 (s, 4H) 5,59 (s, 2H) 7,01-7,02 (m, 1H) 7,15-7,17 (m, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,37 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 586 $[M+H]^+$.
25(25a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,29-1,39 (m, 2H) 1,42-1,53 (m, 2H) 1,80-1,99 (m, 4H) 2,03-2,25 (m, 9H) 2,58-2,73 (m, 2H) 3,66 (s, 3H) 4,02-4,11 (m, 1H) 4,61-4,69 (m, 1H) 5,10 (s, 2H) 5,59 (s, 2H) 7,02 (s, 1H) 7,16 (d, J=5,4 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,30-7,39 (m, 6H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H).
25(25b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,25-1,35 (m, 2H) 1,43-1,54 (m, 2H) 1,75-2,24 (m, 14H) 2,59-2,73 (m, 3H) 3,66 (s, 3H) 4,02-4,09 (m, 1H) 5,59 (s, 2H) 7,02 (s, 1H) 7,16 (d, J=5,4 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,38 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H).
25(25c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 2,53-2,65 (m, 4H) 3,66 (s, 4H) 4,52 (t, J=8,0 Hz, 2H).
25(25d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,16-1,26 (m, 2H) 1,42-1,53 (m, 2H) 1,70-1,80 (m, 2H) 1,89-2,19 (m, 11H) 2,58-2,72 (m, 2H) 2,88 (t, J=7,5 Hz, 2H) 3,11-3,16 (m, 2H) 3,64-3,68 (m, 2H) 3,65 (s, 3H) 3,99-4,07 (m, 1H) 4,53 (t, J=7,5 Hz, 2H) 5,59 (s, 2H) 7,01-7,02 (m, 1H) 7,15-7,17 (m, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,37 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 586 $[M+H]^+$.
26(26a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,69-1,82 (m, 2H) 1,97-2,09 (m, 2H) 2,23-2,35 (m, 2H) 2,45-2,56 (m, 2H) 3,36-3,44 (m, 1H) 4,12 (br s, 1H) 5,16 (s, 2H) 6,34 (br s, 1H) 7,32-7,42 (m, 5H).
26(26b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,07-1,17 (m, 2H) 1,18-1,30 (m, 2H) 1,84-2,00 (m, 5H) 2,11 (t, J=6,9 Hz, 2H) 2,57 (t, J=7,3 Hz, 2H) 2,76-2,87 (m, 1H) 2,89 (s, 2H) 3,99 (br s, 1H) 4,61 (s, 4H) 5,13 (s, 2H) 6,22 (br s, 1H) 7,31-7,39 (m, 5H).
26(26c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,36-1,53 (m, 4H) 1,75-1,85 (m, 2H) 1,89-1,99 (m, 2H) 2,04-2,23 (m, 11H) 2,58 2.73 (m, 4H) 2,93 (s, 2H) 3,65 (s, 3H) 4,01-4.09 (m, 1H) 4,63 (s, 4H) 5,59 (s, 2H) 7,01-7,02 (m, 1H) 7,15-7,17 (m, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,38 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 600 $[M+H]^+$.

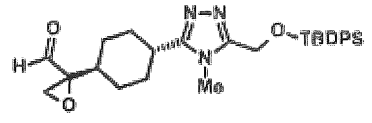
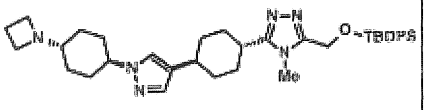
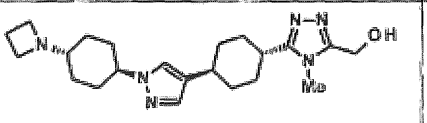
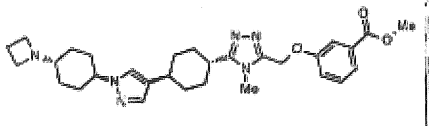
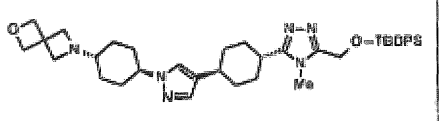
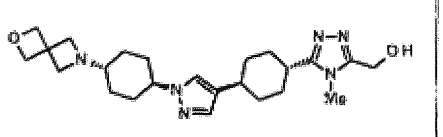
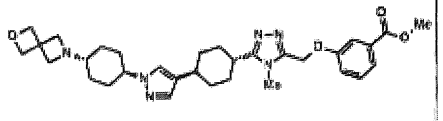
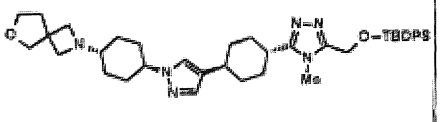
Bảng 28

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
27(27a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,33-1,42 (m, 2H) 1,44-1,52 (m, 2H) 1,62-1,69 (m, 2H) 1,74-1,80 (m, 2H) 2,01-2,06 (m, 1H) 2,07 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,15-3,20 (m, 4H) 3,77 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,81 (s, 2H) 3,92 (s, 4H).
27(27b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,63-1,72 (m, 2H) 1,83-1,90 (m, 2H) 2.10 (t, J=7,3 Hz, 2H) 2,19-2,26 (m, 2H) 2,41-2,46 (m, 1H) 2,48-2,55 (m, 2H) 3,21-3,26 (m, 4H) 3,80 (t, J=7,3 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H).
27(27c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 0,97-1,13 (m, 4H) 1,73-1,79 (m, 2H) 1,84-1,95 (m, 3H) 2,08 (t, J=6,9 Hz, 2H) 2,76-2,84 (m, 1H) 3,16-3,22 (m, 4H) 3,77 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3.80 (s, 2H) 3,98 (br s, 1H) 5,13 (s, 2H) 6,22 (br s, 1H) 7,30-7,39 (m, 5H).
27(27d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,16-1,26 (m, 2H) 1,43-1,53 (m, 2H) 1,71-1,81 (m, 2H) 1,88-1,99 (m, 4H) 2,02-2,12 (m, 3H) 2,10 (t, J=6,9 Hz, 2H) 2,13-2,20 (m, 4H) 2,58-2,73 (m, 2H) 3,21-3,26 (m, 4H) 3,65 (s, 3H) 3,79 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H) 4.00-4.07 (m, 1H) 5,59 (s, 2H) 7,01-7,02 (m, 1H) 7,15-7,17 (m, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,37 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,1 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 600 $[M+H]^+$.
28(28a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,11 (s, 9H) 1,82-1,92 (m, 1H) 2,13 (dt, J=15,1, 6,6 Hz, 1H) 2,18-2,27 (m, 1H) 2,38 (dt, J=15,1, 6,6 Hz, 1H) 3,80 (td, J=6,6, 4,9 Hz, 1H) 4,42-4,51 (m, 1H) 4,86-4,97 (m, 1H) 7,33-7,50 (m, 6H), 7,62-7,73 (m, 6H), 7,76-7,82 (m, 2H).
28(28b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,08 (s, 9H) 1,74-1,83 (m, 1H) 1,84-1,95 (m, 1H) 2,31-2,40 (m, 1H) 2,40-2,50 (m, 1H) 3,20 (td, J=6,8, 3,9 Hz, 1H) 4,11-4,16 (m, 1H) 4,90-5,01 (m, 1H) 7,32-7,47 (m, 6H) 7.62-7.71 (m, 6H) 7,76-7,84 (m, 2H).
28(28c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,10 (s, 9H) 1,73-1,88 (m, 2H) 2,06-2,17 (m, 1H) 2,72-2,90 (m, 1H) 4,21-4,30 (m, 1H) 4,33 (s, 1H) 5,01-5,19 (m, 3H) 6,37 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,28-7,46 (m, 11H) 7,64-7,77 (m, 6H) 7,77-7,85 (m, 2H).

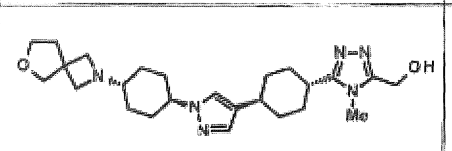
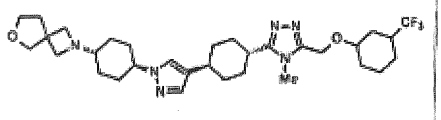
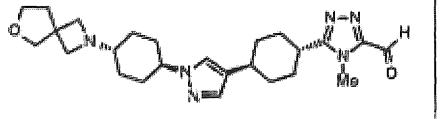
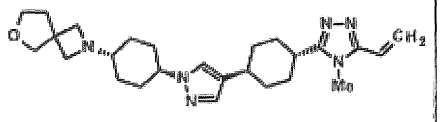
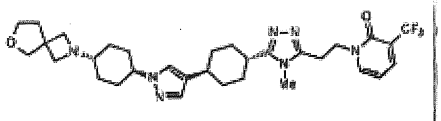
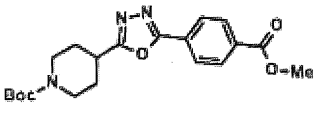
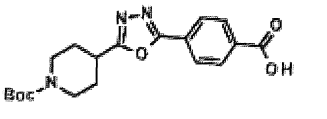
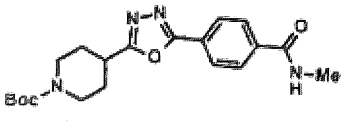
Bảng 29

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
28(28d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,00 (s, 9H) 1,20-1,33 (m, 1H) 1,41-1,56 (m, 1H) 1,80-1,90 (m, 1H) 2,27-2,41 (m, 1H) 3,57-3,71 (m, 1H) 4,00-4.13 (m, 1H) 4,18-4,26 (m, 1H) 5,04 (s, 2H) 5,56 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,24-7,45 (m, 11H) 7,54-7,72 (m, 4H).
28(28e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,44-2,28 (m, 12H) 2,30-2,50 (m, 2H) 2,60-2,75 (m, 4H) 3,26 (t, J=7,6 Hz, 4H) 3,65 (s, 3H) 4,15-4,18 (m, 1H) 4,82-4,95 (m, 1H) 5,58 (s, 2H) 7,02 (s, 1H) 7,16 (d, J=5,4 Hz, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,37 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 546 $[M+H]^+$.
29		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,13-1,27 (m, 2H) 1,42-1,54 (m, 2H) 1,71-1,82 (m, 2H) 1,87-1,99 (m, 4H) 2,05-2,20 (m, 7H) 2,58-2,74 (m, 2H) 3,14 (s, 4H) 3,66 (s, 3H) 3,84 (s, 4H) 3,99-4,08 (m, 1H) 5,58 (s, 2H) 7,02 (d, J=1,8 Hz, 1H) 7,17 (dd, J=5,5, 1,8 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,38 (s, 1H) 8,36 (d, J=5,5 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 604 $[M+H]^+$.
30(30a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,63-1,65 (m, 2H) 1,85-1,86 (m, 2H) 2,03-2,07 (m, 2H) 2,22-2,24 (m, 2H) 2,42-2,51 (m, 3H) 3,17-3,24 (m, 4H).
30(30b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,27-1,32 (m, 4H) 1,39 (s, 9H) 1,73-1,82 (m, 4H) 1,92-1,95 (m, 1H) 2,40-2,43 (m, 1H) 2,62-2,65 (m, 1H) 2,96 (s, 1H) 3,32 (s, 2H) 3,62-3,69 (m, 2H) 4,07-4,08 (m, 1H) 8,20 (br s, 1H).
30(30c)		1H NMR (D_2O) δ(ppm) 1,19-1,31 (m, 4H) 2,08-2,47 (m, 6H) 3,04-3,11 (m, 2H) 4,04 (br s, 4H).
30(30d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03 (s, 9H) 1,09-1,20 (m, 2H) 1,77-1,86 (m, 2H) 1,89-1,94 (m, 2H) 1,96-2,04 (m, 3H) 2,35 (dd, J=6,8, 2,0 Hz, 2H) 2,51-2,59 (m, 1H) 3,57 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 7,35-7,39 (m, 4H) 7,40-7,44 (m, 2H) 7,61-7,65 (m, 4H) 9,76 (t, J=2,2 Hz, 1H).
30(30e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03 (s, 9H) 1,32-1,42 (m, 2H) 1,83-1,96 (m, 4H) 2,00-2,05 (m, 2H) 2,54-2,65 (m, 2H) 3,58 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,25 (s, 1H) 7,35-7,44 (m, 6H) 7,61-7,65 (m, 4H) 9,52 (s, 1H).

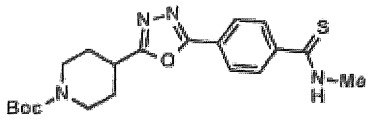
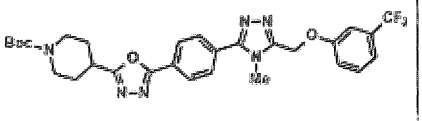
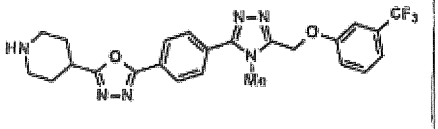
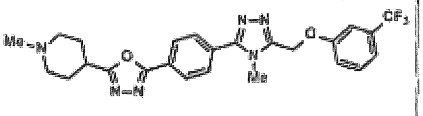
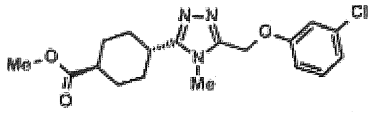
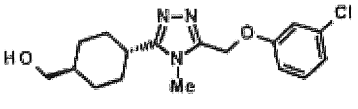
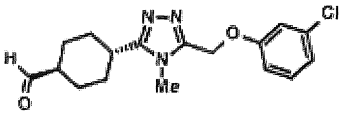
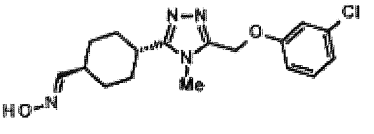
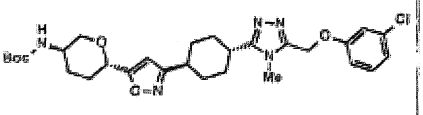
Bảng 30

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
30(30f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,03 (s, 9H) 1,28-1,37 (m, 1H) 1,42-1,51 (m, 1H) 1,72-1,91 (m, 4H) 1,98-2,03 (m, 2H) 2,04-2,12 (m, 1H) 2,51-2,60 (m, 1H) 2,97 (d, J=4,4 Hz, 1H) 3,09 (d, J=4,4 Hz, 1H) 3,56 (s, 3H) 4,84 (s, 2H) 7,35-7,38 (m, 4H) 7,40-7,44 (m, 2H) 7,61-7,64 (m, 4H) 8,85 (s, 1H).
30(30g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,13-1,23 (m, 2H) 1,41-1,51 (m, 2H) 1,72-2,19 (m, 15H) 2,57-2,68 (m, 2H) 3,23 (t, J=6,9 Hz, 4H) 3,61 (s, 3H) 4,00-4,07 (m, 1H) 4,87 (s, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,36-7,47 (m, 7H) 7,63-7,68 (m, 4H).
30(30h)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,09-1.20 (m, 2H) 1.40-1,51 (m, 2H) 1,70-2,18 (m, 15H) 2,54-2,69 (m, 2H) 3,21 (t, J=6,9 Hz, 4H) 3,62-3,70 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 3,98-4,06 (m, 1H) 4,76 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,36 (s, 1H).
30(30i)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,12-1,22 (m, 2H) 1,42-1,52 (m, 2H) 1,71-2,19 (m, 15H) 2,58-2,72 (m, 2H) 3,21 (t, J=6.9 Hz, 4H) 3,67 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 3,99-4,07 (m, 1H) 5,29 (s, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,24-7,26 (m, 1H) 7,36-7,40 (m, 2H) 7,67-7,70 (m, 2H). MS (APCI) m/z: 533 $[M+H]^+$.
31(31a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,11-1,23 (m, 2H) 1,40-1,51 (m, 2H) 1,69-1,82 (m, 2H) 1,85-2,01 (m, 6H) 2,02-2,10 (m, 1H) 2,11-2,20 (m, 4H) 2,55-2,70 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,61 (s, 3H) 3,97-4,06 (m, 1H) 4,75 (s, 4H) 4,87 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,36-7,48 (m, 7H) 7,63-7,69 (m, 4H).
31(31b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,11-1,23 (m, 2H) 1,41-1,52 (m, 2H) 1,65-2,08 (m, 10H) 2,09-2,20 (m, 4H) 2,55-2,70 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,67 (s, 3H) 3,96-4,05 (m, 1H) 4,75 (s, 4H) 4,78 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,36 (s, 1H).
31(31c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,11-1,24 (m, 2H) 1,40-1,52 (m, 2H) 1,70-1,82 (m, 2H) 1,85-2,02 (m, 5H) 2,03-2,11 (m, 2H) 2,11-2,20 (m, 4H) 2,56-2,72 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,67 (s, 3H) 3,92 (m, 3H) 3,97-4,06 (m, 1H) 4,75 (s, 4H) 5,29 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,23-7,28 (m, 1H) 7,34-7,42 (m, 2H) 7,65-7,72 (m, 2H). MS (APCI) m/z: 575 $[M+H]^+$.
32(32a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,06 (s, 9H) 1,16-1,27 (m, 2H) 1,41-1,51 (m, 2H) 1,71-2,19 (m, 15H) 2,57-2,68 (m, 2H) 3,20-3,27 (m, 4H) 3,61 (s, 3H), 3,79 (t, J=6,1 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H) 3,99-4,08 (m, 1H) 4,87 (s, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,37-7,47 (m, 7H) 7,64-7,68 (m, 4H).

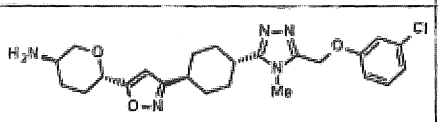
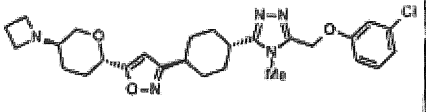
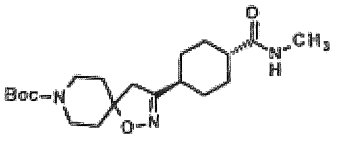
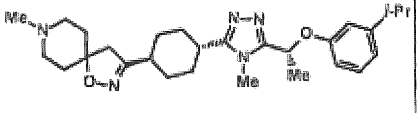
Bảng 31

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
32(32b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,14-1,25 (m, 2H) 1,40-1,51 (m, 2H) 1,70-2,19 (m, 15H) 2,55-2,69 (m, 2H) 3,19-3,28 (m, 4H) 3,61-3,69 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 3,79 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,82 (s, 2H) 3,98-4,06 (m, 1H) 4,76 (s, 2H) 7,21 (s, 1H) 7,36 (s, 1H).
32(32c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,09-2,44 (m, 28H) 2,56-2,72 (m, 2H) 3,19-3,42 (m, 5H) 3,59-3,69 (m, 3H) 3,76-3,87 (m, 4H) 3,98-4,09 (m, 1H) 4,63-4,76 (m, 2H) 7,22 (s, 1H) 7,38 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 605 $[M+H]^+$.
33(33a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,16-1,26 (m, 2H) 1,44-1,54 (m, 2H) 1.72-1,82 (m, 2H) 1,88-2,21 (m, 13H) 2,60-2,67 (m, 1H) 2,71-2,78 (m, 1H) 3,21-3,26 (m, 4H) 3,79 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H) 3,91 (s, 3H) 3,99-4,07 (m, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,38 (s, 1H) 10,08 (s, 1H).
33(33b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,16-1,26 (m, 2H) 1,41-1,52 (m, 2H) 1,71-1,81 (m, 2H) 1,88-1,97 (m, 4H) 2,02-2,20 (m, 7H) 2,10 (t, J=6.9 Hz, 2H) 2,58-2,70 (m, 2H) 3,21-3,26 (m, 4H) 3,57 (s, 3H) 3,79 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H) 3,99-4,07 (m, 1H) 5,63 (dd, J=11,5, 1,5 Hz, 1H) 6,28 (dd, J=17,6, 1,5 Hz, 1H) 6,58 (dd, J=17,6, 11.5 Hz, 1H) 7,22 (s, 1H) 7.37 (s, 1H).
33(33c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,15-1,26 (m, 2H) 1,40-1,50 (m, 2H) 1,70-1,95 (m, 6H) 1,99-2,19 (m, 9H) 2,55-2,65 (m, 2H) 3,20-3,27 (m, 6H) 3,49 (s, 3H) 3,79 (t, J=6,9 Hz, 2H) 3,83 (s, 2H) 3,99-4,07 (m, 1H) 4,47 (t, J=6,5 Hz, 2H) 6,21 (t, J=6,9 Hz, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,75 (d, J=6,9 Hz, 1H) 7,88 (dd, J=6,9, 1,9 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 614 $[M+H]^+$.
34(34a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48 (s, 9H) 1,84-1,95 (m, 2H) 2,09-2,17 (m, 2H) 2,94-3,04 (m, 2H) 3,12-3,22 (m, 1H) 3,97 (s, 3H) 4,11-4,21 (m, 2H) 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,18 (d, J=8,5 Hz, 2H).
34(34b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,42 (s, 9H) 1,62-1,73 (m, 2H) 2,03-2,10 (m, 2H) 2,93-3,07 (m, 2H) 3,26-3,33 (m, 1H) 3,90-3,97 (m, 2H) 8,10-8,15 (m, 4H) 13,38 (s, 1H).
34(34c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48 (s, 9H) 1,84-1,95 (m, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,94-3,03 (m, 2H) 3,06 (d, J=4,9 Hz, 3H) 3,14-3,21 (m, 1H) 4,11-4,19 (m, 2H) 6,19 (d, J=4,9 Hz, 1H) 7,90 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H).

Bảng 32

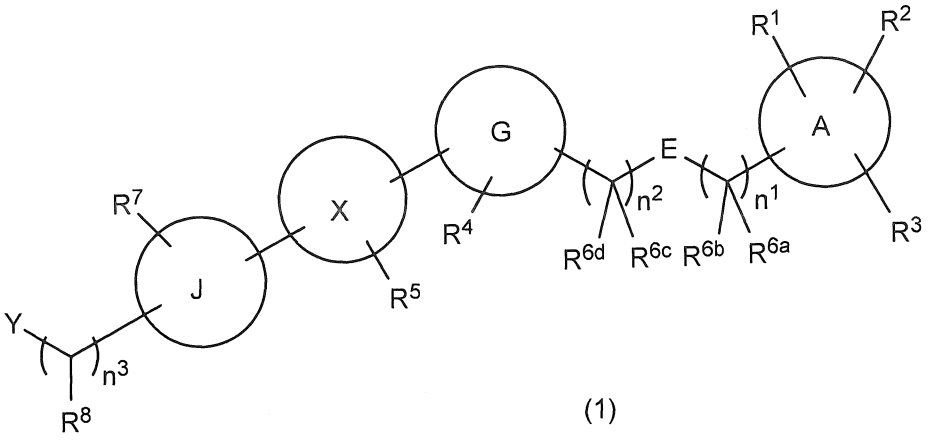
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
34(34d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48 (s, 9H) 1,83-1,95 (m, 2H) 2,09-2,18 (m, 2H) 2,93-3,04 (m, 2H) 3,13-3,21 (m, 1H) 3,40 (d, J=4,9 Hz, 3H) 4,10-4,21 (m, 2H) 7,74-7,80 (m, 1H) 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H).
34(34e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,49 (s, 9H) 1,84-1,96 (m, 2H) 2,11-2,19 (m, 2H) 2,95-3,05 (m, 2H) 3,15-3,24 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 4,12-4,21 (m, 2H) 5,41 (s, 2H) 7,27-7,34 (m, 3H) 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 2H).
34(34f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,86-2,00 (m, 3H) 2,11-2,18 (m, 2H) 2,76-2,85 (m, 2H) 3,12-3,27 (m, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,41 (s, 2H) 7,28-7,33 (m, 3H) 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 2H).
34(34g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 2,00-2,21 (m, 6H) 2,34 (s, 3H) 2,91-3,06 (m, 3H) 3,85 (s, 3H) 5,41 (s, 2H) 7,28-7,33 (m, 3H) 7,46 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,5 Hz, 2H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 2H). MS (APCI) m/z: 499 $[M+H]^+$.
35(35a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,55-1,65 (m, 2H) 1,80-1,90 (m, 2H) 2,06-2,11 (m, 2H) 2,16-2,22(m, 2H) 2,42-2,50 (m, 1H) 2,62-2,70 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 3,72 (s, 3H) 5,28 (s, 2H) 6,96-7,05 (m, 3H) 7,23-7,26 (m, 1H).
35(35b)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,15-2,16 (m, 10H) 2,60-2,68 (m, 1H) 3,56 (t, J=5,7 Hz, 2H) 3,67 (s, 3H) 5,26 (s, 2H) 6,97-7,05 (m, 3H) 7,23-7,26 (m, 1H).
35(35c)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,40-2,28 (m, 8H) 2,35-2,45 (m, 1H) 2,62-2,70 (m, 1H) 3,68 (s, 3H) 5,27 (s, 2H) 6,96-7,05 (m, 3H) 7,24-7,33 (m, 1H) 8,64-8,66 (m, 1H).
35(35d)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,38-2,08 (m, 9H) 2,30-2,41 (m, 1H) 2,60-2,68 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 5,27 (s, 2H) 6,96-7,06 (m, 3H) 7,23-7,26 (m, 1H) 7,41(d, J=5,3 Hz, 1H).
35(35e)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,48 (s, 9H) 1,50-2,25 (m, 13H) 2,70-2,76 (m, 1H) 2,85-2,91 (m, 1H) 3,23 (t, J=10,3 Hz, 1H) 3,69 (s, 3H) 4,19-4,23 (m, 1H) 4,39 (br s, 1H) 4,49-4,51 (m, 1H) 5,27 (s, 2H) 6,14 (s, 1H) 6,97-7,06 (m, 3H) 7,23-7,26 (m, 1H).

Bảng 33

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Dữ liệu hóa lý
35(35f)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,35-2,20 (m, 14H) 2,63-2,72 (m, 1H) 2,80-2,97 (m, 2H) 3,17 (t, J=10,7 Hz, 1H) 3,66 (s, 3H) 4,04-4,08 (m, 1H) 4,43-4,47 (m, 1H) 5,24 (s, 2H) 6,09 (s, 1H) 6,95-7,03 (m, 3H) 7,20-7,24 (m, 1H).
35(35g)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,43-2,38 (m, 14H) 2,67-2,72 (m, 1H) 2,82-2,87 (m, 1H) 3,20-3,27 (m, 5H) 2,84-2,89 (m, 1H) 3,66 (s, 3H) 3,98-4,01 (m, 1H) 4,42-4,45 (m, 1H) 5,24 (s, 2H) 6,09 (s, 1H) 6,94-7,03 (m, 3H) 7,21-7,30 (m, 1H). MS (APCI) m/z: 512 $[M+H]^+$.
36(36a)		1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm) 1,33-1,49 (m, 21H) 1,51-1,65 (m, 2H) 1,93-2,04 (m, 2H) 2,78 (d, J=6,4 Hz, 3H) 3,13-3,22 (m, 1H) 3,29-3,38 (m, 1H) 3,63-3,76 (m, 2H) 5,68-5,69 (m, 1H).
36(36b)		1H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm) 1,14 (d, J=4,4 Hz, 6H) 1,38-1,48 (m, 2H) 1,53-1,69 (m, 9H) 1,90-1,97 (m, 4H) 2,15 (s, 3H) 2,25-2,49 (m, 5H) 2,71-2,86 (m, 4H) 3,54 (s, 3H) 5,75 (t, J=6,4 Hz, 1H) 6,82-6,85 (m, 3H) 7,19 (q, J=8,0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

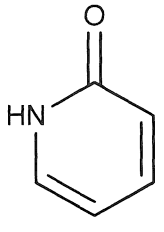
1. Hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó:



(1)

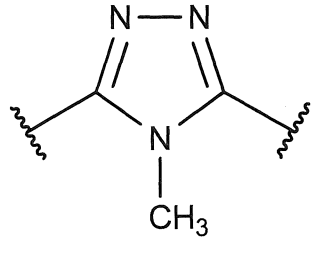
trong đó các ký hiệu trong công thức được định nghĩa dưới đây:

A: dị vòng thơm có 5-6 cạnh, dị vòng no có 4-7 cạnh, benzen, xyclohexan hoặc vòng có cấu trúc dưới đây, trong đó mỗi trong số các vòng có ít nhất một liên kết;



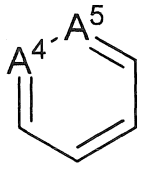
E: -O-;

G-R4 là :

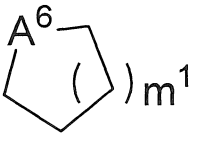


;

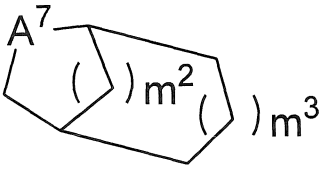
X: vòng bất kỳ được chọn từ các vòng dưới đây, trong đó vòng bất kỳ này bao gồm vòng được ngưng tụ với nguyên tử bổ sung để tạo thành vòng hai vòng, và trong đó vòng bất kỳ đó có ít nhất hai liên kết:



,



,



trong đó

A^4, A^5: mỗi trong số chúng độc lập là -CH = hoặc -N=,

A^6, A^7: mỗi trong số chúng độc lập là $-CH_2-$, -O-, hoặc -NH-,

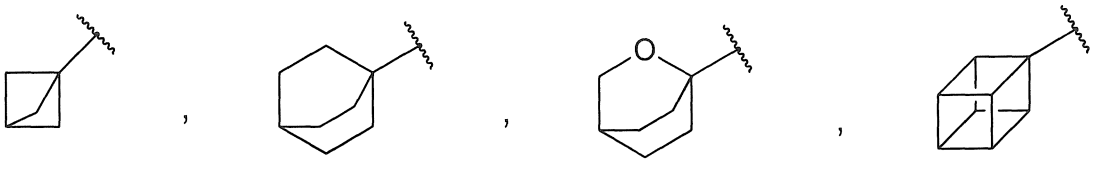
m^1, m^2, m^3: mỗi trong số chúng độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3;

J: dị vòng thơm có 5 cạnh trong đó J tùy ý được ngưng tụ với X để có cấu trúc hai vòng, hoặc dị vòng không no có 5 cạnh, trong đó vòng có ít nhất hai liên kết;

Y: nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm phenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm C3-C8 xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, trong đó nhóm C3-C8 xycloalkyl tuỳ ý có cấu trúc liên kết cầu dưới đây:

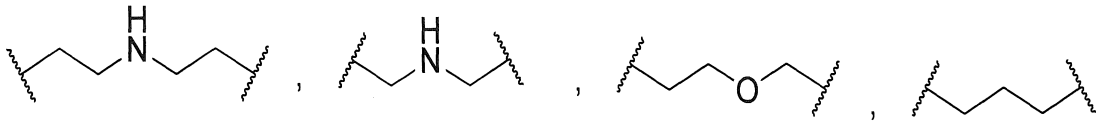


nhóm C3-C8 xycloalkenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, hoặc

nhóm được tạo thành bằng cách gắn với R^7, tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:



nhóm phần tử thế Y^1:

nhóm hydroxyl,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm xyano,

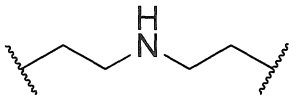
nguyên tử halogen,

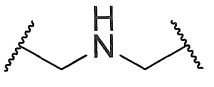
nhóm C1-C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

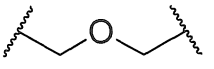
nhóm C1-C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

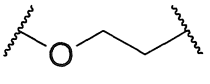
nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, và

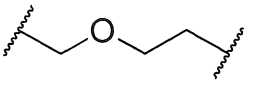
nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, được chọn từ nhóm dưới đây:



,


,


,


,


nhóm phần tử thế Y^2:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử halogen,

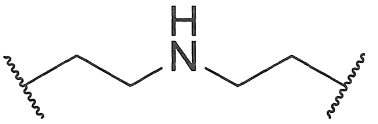
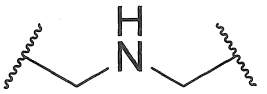
nhóm C1-C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

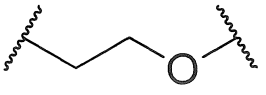
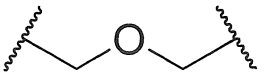
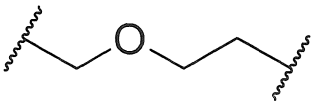
nhóm C1-C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm dị vòng no có 4-7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, được chọn từ nhóm dưới đây:


,

,


,

,


nhóm phần tử thế Y^3:

nhóm hydroxyl,

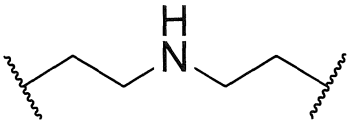
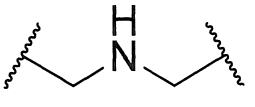
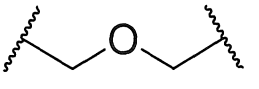
nguyên tử halogen,

nhóm xyano,

nhóm C1-C6 alkyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4,

nhóm C1-C6 alkoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, được chọn từ nhóm dưới đây:


,

,


nhóm phần tử thế Y^4:

nguyên tử flo;

R^1, R^2, R^3: mỗi trong số chúng độc lập là nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C3-C8 xycloalkyl, nhóm C3-C8 xycloalkoxy, nhóm hydroxy C1-C6 alkyl, nhóm halo C1-C6 alkyl, nhóm halo C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl, nhóm C1-C6 alkyl C3-C8 xycloalkyl, nhóm C3-C8 xycloalkyl C1-C6 alkoxy, nhóm dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm C1-C6 alkyl dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm di(C1-C6 alkyl) amino dị vòng không no có 4-7 cạnh, nhóm cacbonyl dị vòng không no có 4-7 cạnh hoặc nhóm C3-C8 xycloalkylcarbonyl;

R^5: nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^{6a}, R^{6b}, and R^{6c}: mỗi trong số là nguyên tử hydro;

R^{6d}: nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

R^7: liên kết đơn, nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl;

R^8: nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl; và

n^1 là 0;

n^2 là 1; và

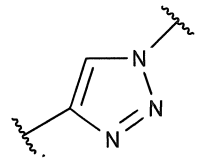
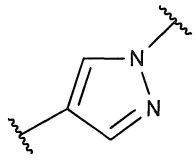
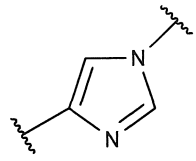
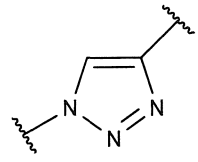
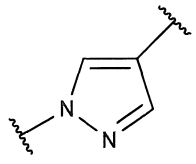
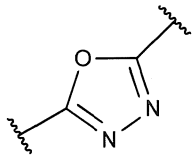
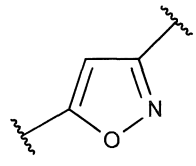
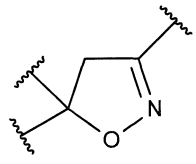
n^3 là 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là dị vòng thơm có 6 cạnh hoặc benzen, mỗi trong số chúng có ít nhất một phần tử thế.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là pyridin hoặc benzen, mỗi trong số chúng có ít nhất một phần tử thế.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó X là benzen, pyridin hoặc xyclohexan, mỗi trong số chúng có ít nhất hai liên kết.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó J là vòng được chọn từ nhóm vòng dưới đây:

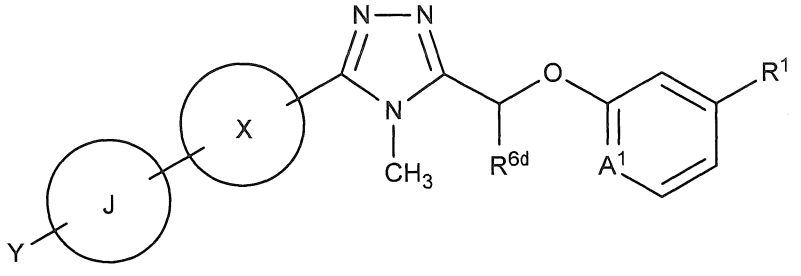









và R^7 là nguyên tử hydro, hoặc liên kết đơn.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi trong số R^1, R^2, và R^3 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm isopropyl, nhóm t-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triflometoxy, nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm 1,1-diflo-2-metylpropyl, nhóm 1,1-diflo-2,2-dimetylpropyl, nhóm 1-metyl-1-xyclobutyl, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm

azetidin-1-carbonyl, nhóm 3-metyloxetan-3-yl, nhóm 4,5-dihydrooxazol-2-yl hoặc nhóm xyclopropylcarbonyl.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 có công thức (1') hoặc muối dược dụng của nó:



(1')

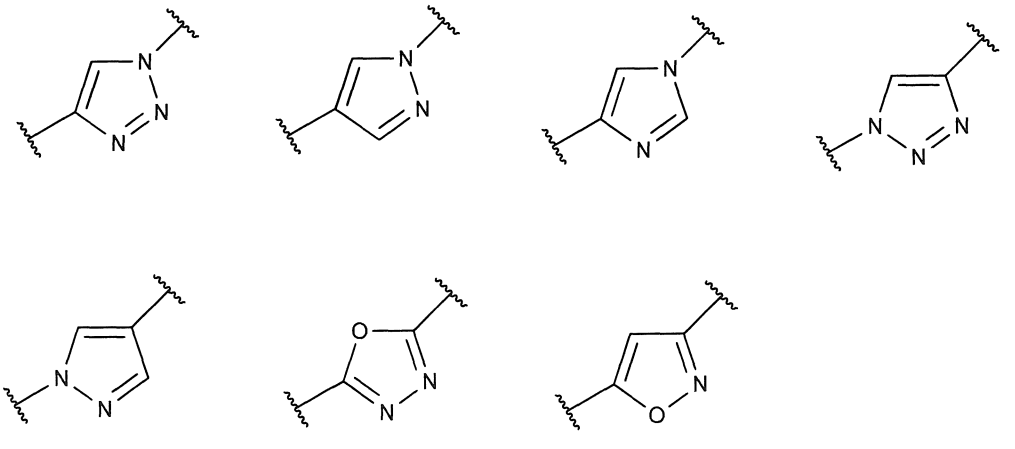
trong đó các ký hiệu trong công thức được định nghĩa dưới đây:

R^1: nguyên tử hydro, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm isopropyl, nhóm t-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triflometoxy, nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm 1,1-diflo-2-metylpropyl, nhóm 1,1-diflo-2,2-dimetylpropyl, nhóm 1-metyl-1-xyclobutyl, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm azetidin-1-carbonyl, nhóm 3-metyloxetan-3-yl, nhóm 4,5-dihydrooxazol-2-yl hoặc nhóm xyclopropylcarbonyl;

A^1: =N-, hoặc =CH-;

X: benzen, pyridin hoặc xyclohexan, mỗi trong số chúng có hai phần tử thế;

J: vòng bất kỳ được chọn từ nhóm vòng dưới đây:



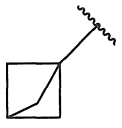
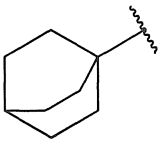
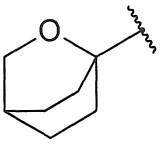
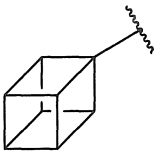
Y:

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm phenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:

nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl,

 ,  ,  , 

nhóm xyclohexenyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1,

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1, được chọn từ nhóm dưới đây:

nhóm piperidinyl, nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm morpholinyl, hoặc

nhóm tetrahydropyridinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^1;

nhóm phần tử thế Y^1:

nhóm hydroxyl,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm xyano,

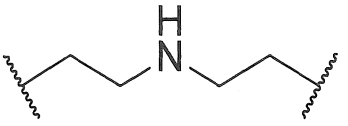
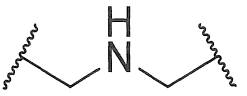
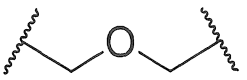
nguyên tử flo,

nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm isopropyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2,

nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl hoặc nhóm morpholinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^2, được chọn từ nhóm dưới đây:

 ,  , 

nhóm phần tử thế Y^2:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử flo,

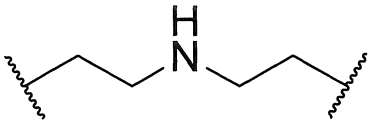
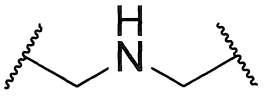
nhóm metyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

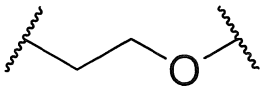
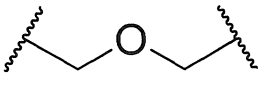
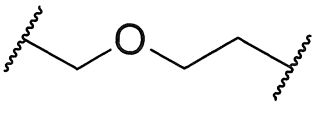
nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm amino tuỳ ý được thế bằng 1-2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3,

nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl hoặc nhóm morpholinyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, và

nhóm bất kỳ tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^3, được chọn từ nhóm dưới đây:

 ,  ,

 ,  , 

nhóm phần tử thế Y^3:

nhóm hydroxyl,

nguyên tử flo,

nhóm xyano,

nhóm metyl tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4, và

nhóm metoxy tuỳ ý được thế bằng 1-3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm phần tử thế Y^4;

nhóm phần tử thế Y^4:

nguyên tử flo.

8. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin,

4-{4-[(1R)-1-(azetidin-1-yl)etyl]phenyl}-1-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol,

(3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin,

4-flo-1-metyl-4-{1-[(3R,6S)-6-(4-metyl-5-{[3-(propan-2-yl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin,

3-{trans-4-[4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-8-[3-(triflometyl)phenoxy]-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin,

1,5-anhydro-6-azetidin-1-yl-2,3,4,6-tetradeoxy-2-{4-[trans-4-(4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-D-erythro-hexitol,

2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin,

3-(trans-4-{1-[trans-4-(azetidin-1-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4-metyl-5-{[3-(triflometyl)phenoxy]metyl}-4H-1,2,4-triazol,

4-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]morpholin,

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan,

6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan,

2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan,

{1-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]azetidin-3,3-diyl}dimetanol,

metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat, và

8-metyl-3-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-flo-1-metyl-4-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}piperidin.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (3R,6S)-N,N-dimetyl-6-{1-[trans-4-(4-metyl-5-{(1R)-1-[3-(propan-2-yl)phenoxy]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)xyclohexyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-3-amin.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-({5-[trans-4-(1-{trans-4-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]xyclohexyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexyl]-4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metoxy)-4-(triflometyl)pyridin.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 6-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-[trans-4-(4-{trans-4-[4-metyl-5-({[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]oxy}metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]xyclohexyl}-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl]-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là metyl 3-{[4-metyl-5-(trans-4-{1-[trans-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)xyclohexyl]-1H-pyrazol-4-yl}xyclohexyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metoxy}benzoat.

16. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

17. Tinh thể của hợp chất theo điểm 9, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,9, 4,1, 8,34, 12,6, 16,2, 18,4, 19,5 và 22,3 bằng bột nhiễu xạ tia X.

18. Tinh thể của hợp chất theo điểm 10, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,8, 16,4, 18,0, 18,6, 19,8, 21,2 và 22,7 bằng bột nhiễu xạ tia X.

19. Tinh thể của hợp chất theo điểm 11, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 13,5, 15,7, 17,2, 17,8, 18,2, 19,2, 20,4, 20,8, 22,0 và 27,2 bằng bột nhiễu xạ tia X.

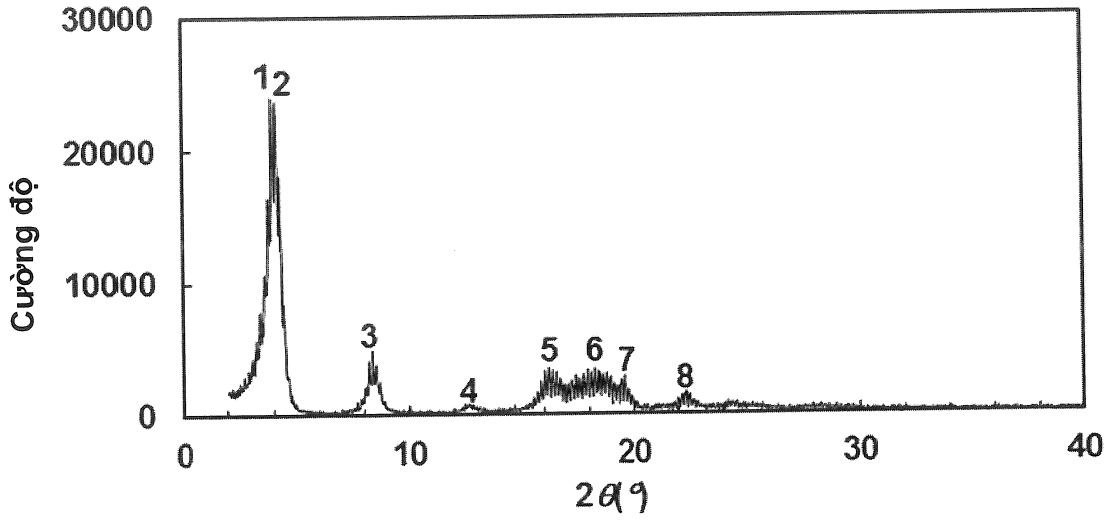
20. Tinh thể của hợp chất theo điểm 12, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 3,3, 13,4, 15,5, 16,8, 17,5, 17,9, 18,9, 20,4, 21,8 và 26,9 bằng bột nhiễu xạ tia X.

21. Tinh thể của hợp chất theo điểm 13, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 13,2, 15,8, 16,5, 17,8, 18,1, 20,3, 20,8, 21,4 và 27,9 bằng bột nhiễu xạ tia X.

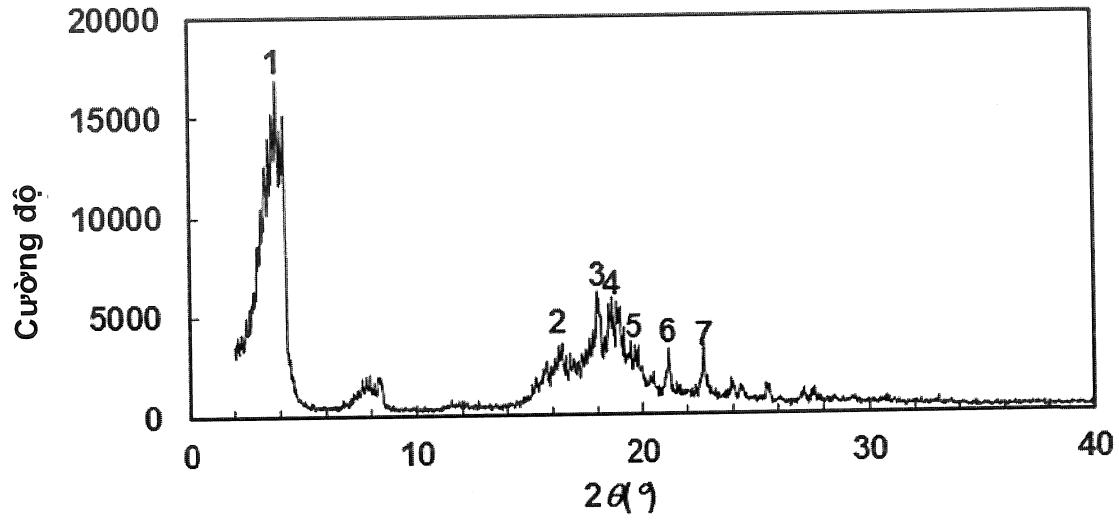
22. Tinh thể của hợp chất theo điểm 14, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 14,2, 16,8, 17,4, 18,2, 18,6, 19,5, 20,0, 20,9, 21,6 và 21,8 bằng bột nhiễu xạ tia X.

23. Tinh thể của hợp chất theo điểm 15 ở dạng tinh thể, có đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ (2θ(°)) là khoảng 15,4, 17,6, 17,9, 18,4, 18,7, 19,2, 20,2, 20,7, 23,0 và 23,8 bằng bột nhiễu xạ tia X.

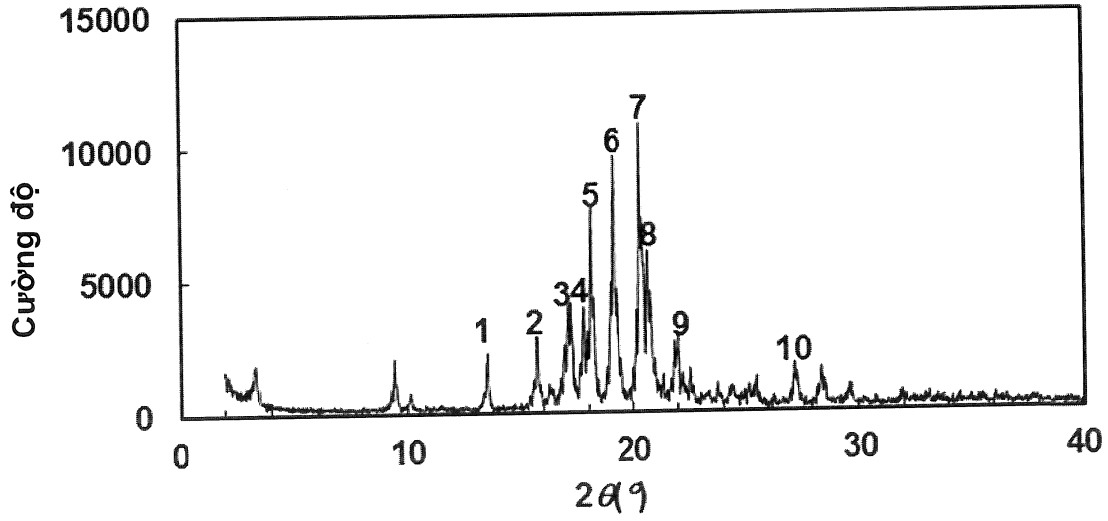
[Hình 1]



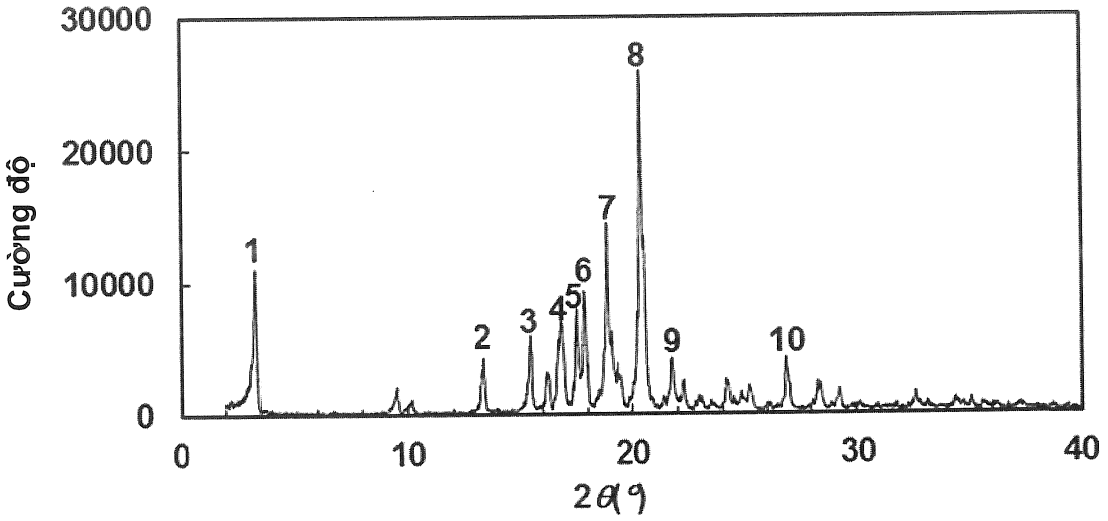
[Hình 2]



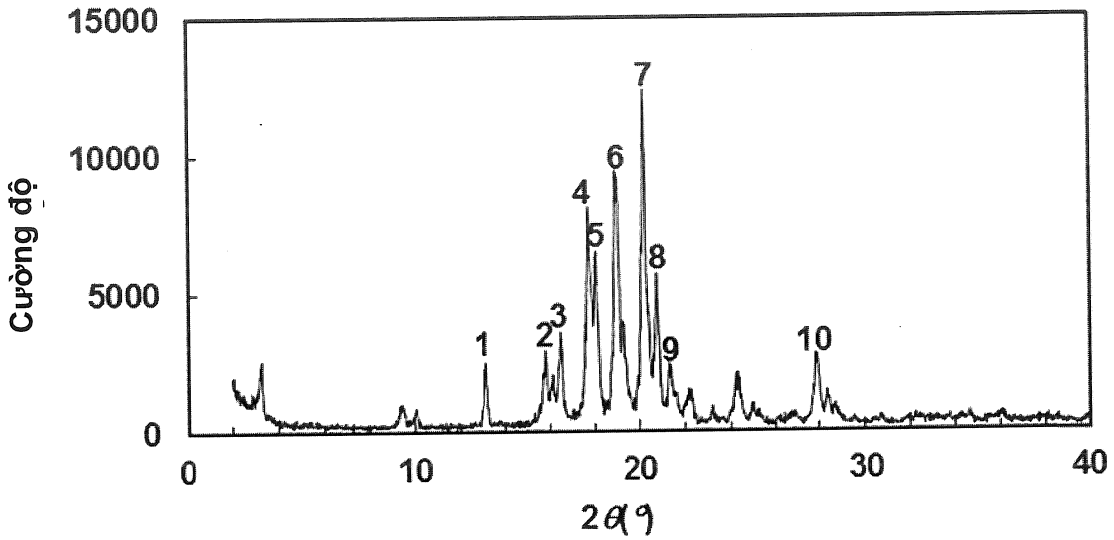
[Hình 3]



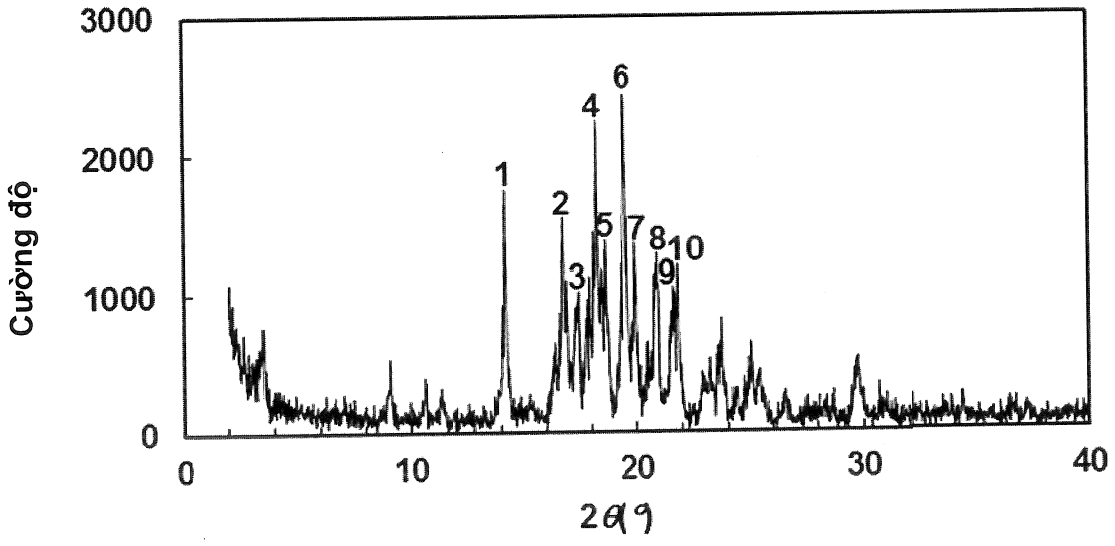
[Hình 4]



[Hình 5]



[Hình 6]



[Hình 7]

