(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) **1-0052308**

(51)[2021.01] **C07D 471/04**; A61K 31/4545; A61K 31/496; A61K 31/506; A61P 25/00; A61P 27/02; A61P 3/00; A61P 31/00; A61K 31/437; A61P 11/00

(13) **B**

(21) 1-2022-05878
(22) 25/02/2021
(86) PCT/KR2021/002364 25/02/2021
(87) WO2021/172887 02/09/2021
(30) 10-2020-0023251 25/02/2020 KR
(45) 27/10/2025 451
(43) 27/01/2023 418A
(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro Seodaemun-gu Seoul 03742, Republic of Korea
(72) LEE, Chang Kon (KR); KO, Moo Sung (KR); YUN, Seok Hyoun (KR); LEE, Seo Young (KR); KIM, Hyunjin Michael (KR).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

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

(21) 1-2022-05878

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), đồng phân của chúng hoặc muối dược dụng của chúng; và dược phẩm chứa dẫn xuất này. Hợp chất, đồng phân của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế có hoạt tính ức chế HDAC6, có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến HDAC6 bao gồm ung thư, các bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

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

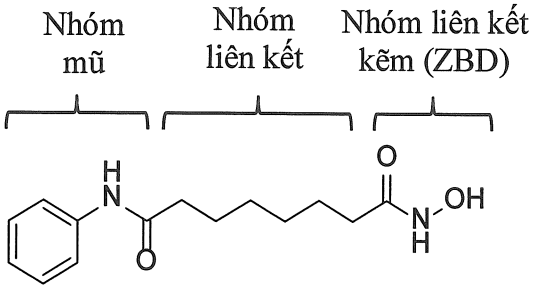
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da, trong khi panobinostat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

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

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

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

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



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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

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

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất dẫn xuất theo sáng chế, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm bao gồm các hợp chất trên đây dùng để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến histon deaxetylaza 6 (HDAC6) bao gồm các bệnh truyền nhiễm; ung thư; bệnh nội tiết, bệnh về dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh về mắt và phần phụ; các bệnh về tuần hoàn; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh về da và mô dưới da; bệnh cơ xương khớp và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, thay đổi hoặc bất thường nhiễm sắc thể.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất sử dụng các hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến HDAC6.

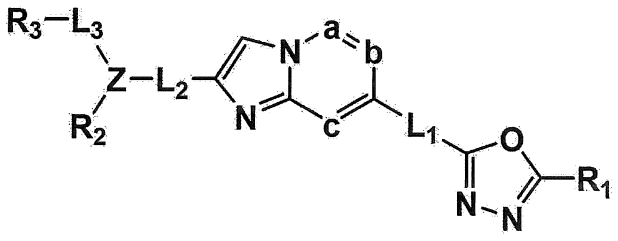
Mục tiêu khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh do HDAC6 gây ra bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm bao gồm các hợp chất như được mô tả trên đây.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6) để ức chế hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến HDAC6, và hoàn thành sáng chế.

Dẫn xuất 1,3,4-Oxadiazol

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi Công thức hóa học I dưới đây, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

[Công thức hóa học I]



Trong công thức hóa học I,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

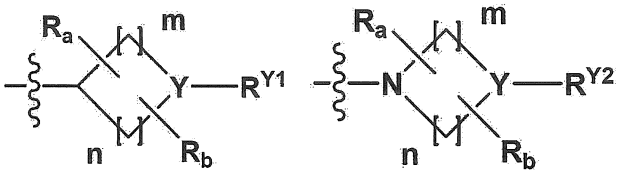
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4 {trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl)};

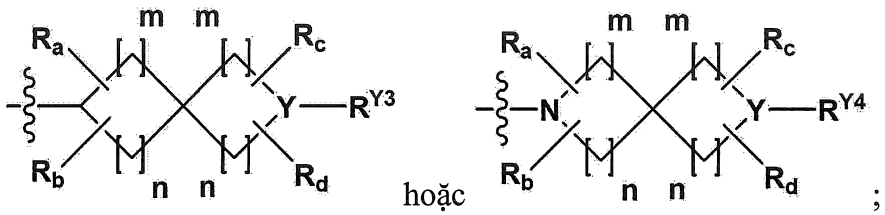
Z là N, O, S, hoặc trống (không có gì) {trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp};

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), $-C(=O)-R^A$, $-C(=O)-OR^B$ hoặc $-C(=O)-NR^CR^D$ {trong đó khi Z là O hoặc S, R_2 là trống (không có gì)};

R^A là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -aryl, dị aryl (-heteroaryl), $-NR^{A1}R^{A2}$,

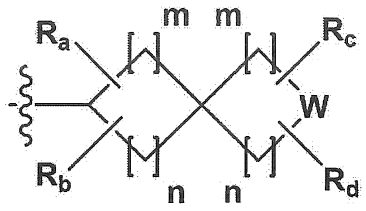




R^B đến R^D độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -aryl hoặc -heteroaryl;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$,

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -H, -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), $-S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, nhóm bảo vệ amin, hoặc



{trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, heteroaryl và -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -heteroaryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O};

khi Y là O hoặc S(=O)$_2$, R^{Y1} đến R^{Y4} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1, 2 hoặc 3;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl hoặc -heteroaryl};

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án thực hiện của sáng chế,

Trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

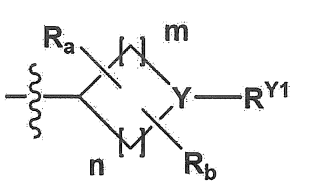
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4 {trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X};

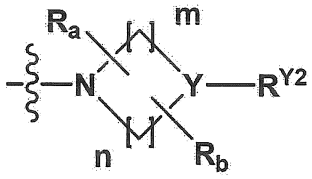
Z là N, O, hoặc trống (không có gì) {trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp};

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

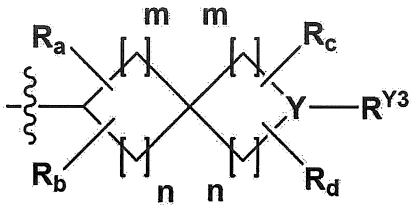
R_2 là -H, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc $-C(=O)\text{-}R^A$ {trong đó khi Z là O, R_2 là trống (không có gì)};

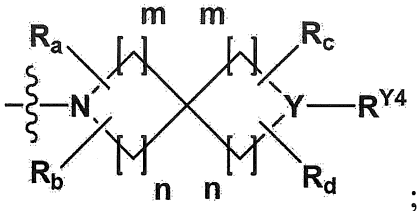
R^A là $-NR^{A1}R^{A2}$,



,


,

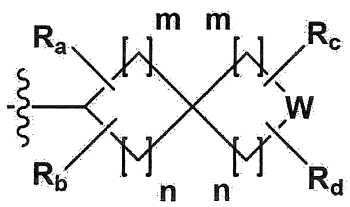


hoặc


;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -H, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_3\text{-}C_7$ xycloalkyl), $-(C_2\text{-}C_6$ heteroxycloalkyl), $-C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-C(=O)\text{-}O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-C(=O)\text{-}NR^{A3}R^{A4}$, $-C(=O)\text{-}(C_3\text{-}C_7$ xycloalkyl), $-C(=O)\text{-}(C_2\text{-}C_6$ heteroxycloalkyl), $-S(=O)_2\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), -aryl, -heteroaryl, hoặc



{trong đó ít nhất một H của $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_3\text{-}C_7$ xycloalkyl), $-C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-C(=O)\text{-}(C_3\text{-}C_7$ xycloalkyl), $-C(=O)\text{-}(C_2\text{-}C_6$ heteroxycloalkyl) và $-S(=O)_2\text{-}(C_1\text{-}C_4$

alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl và heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O};

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y1} đến R^{Y4} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl};

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X có thể là F, Cl hoặc Br.

Hơn nữa, theo phương án thực hiện khác của sáng chế,

Trong công thức hóa học I trên đây,

L_1 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0alkyl)-;

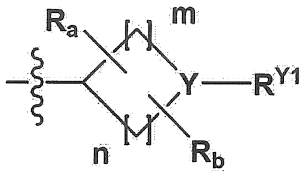
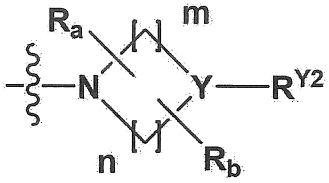
L_2 là -(C_1 alkyl)-;

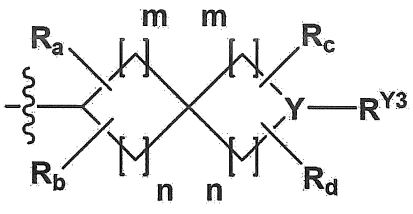
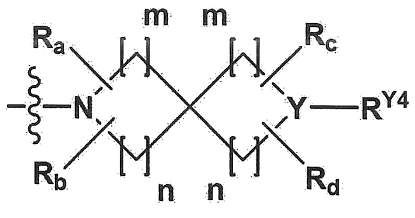
a, b và c độc lập với nhau là CR_4 {trong đó R_4 là -H hoặc -X};

Z là N, O, hoặc trống (không có gì) {trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp};

R_1 là -CF_2H hoặc -CF_3;

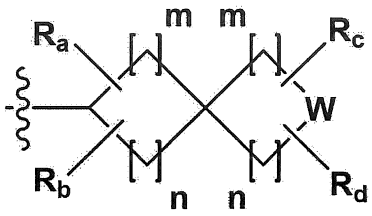
R_2 là -H hoặc -C(=O)-R^A {trong đó khi Z là O, R_2 là trống (không có gì)};

R^A là  ,  ,

 hoặc  ;

Y là N;

R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-$NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -heteroaryl, hoặc



{trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là CH_2 hoặc O};

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl)};

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X có thể là F hoặc Cl.

Hơn nữa, theo phương án thực hiện khác nữa của sáng chế,

Trong công thức hóa học I trên đây,

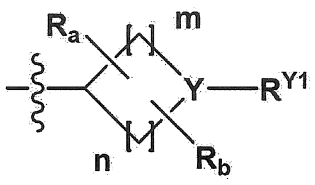
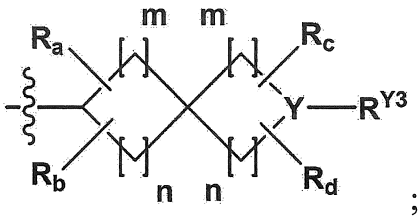
L_1, L_2 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4 {trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X};

Z là N;

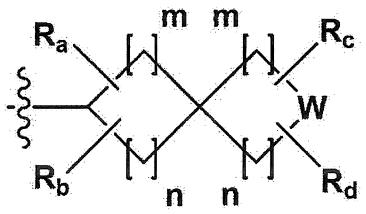
R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-C(=O)-R^A$;

R^A là  hoặc  ;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} và R^{Y3} độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), $-S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, hoặc



{trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và $-S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl và heteroaryl có thể được

thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O};

khi Y là O hoặc S(=O)$_2$, R^{Y1} và R^{Y3} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl};

R^{A3} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X có thể là F, Cl hoặc Br.

Hơn nữa, theo phương án thực hiện khác nữa của sáng chế,

Trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

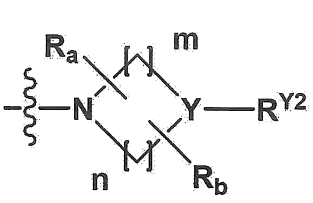
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4 {trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X};

Z là N;

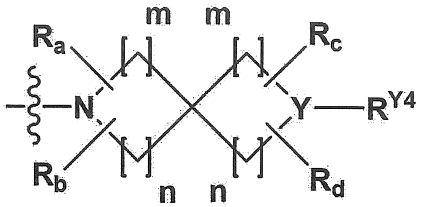
R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

R_2 là -C(=O)-R^A;

R^A là -$NR^{A1}R^{A2}$,



hoặc



;

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y2} và R^{Y4} độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-$NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl và heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; và -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng};

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y2} và R^{Y4} là trống (không có gì);

R_3 là -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl};

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X có thể là F, Cl hoặc Br.

Hơn nữa, theo phương án thực hiện khác nữa của sáng chế,

Trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4 {trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X};

Z là N, O, hoặc trống (không có gì) {trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp};

R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

R_2 là -H, -(C_1-C_4 alkyl) {trong đó khi Z là O, R_2 là trống (không có gì)};

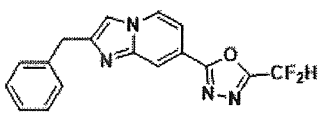
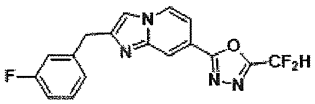
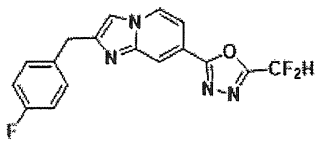
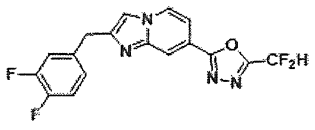
R_3 là -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl {trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl};

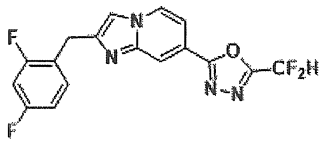
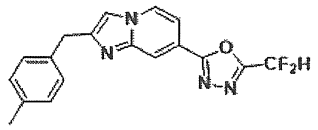
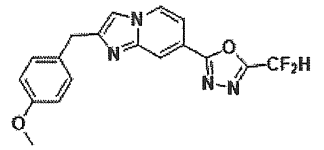
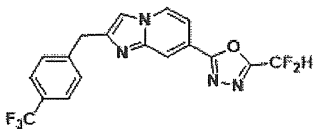
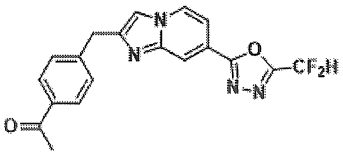
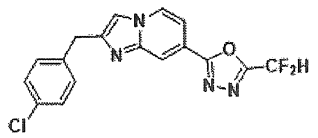
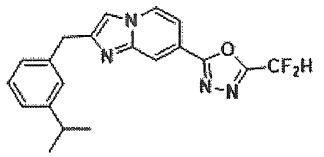
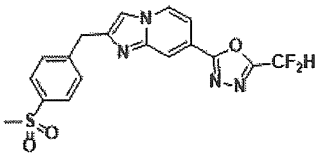
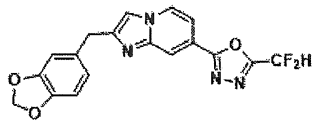
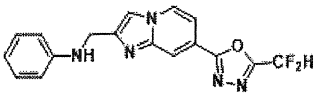
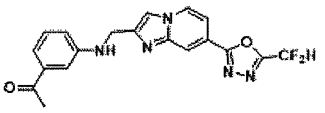
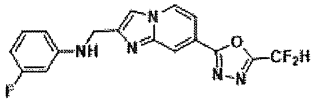
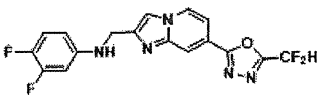
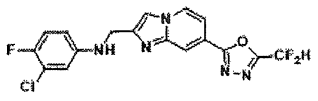
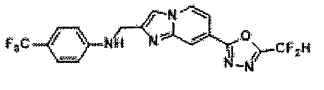
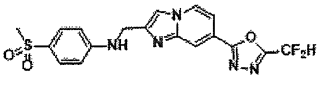
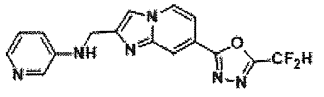
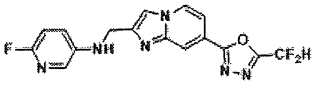
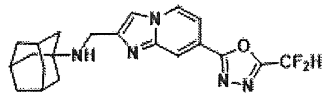
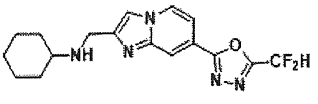
R^{A5} và R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

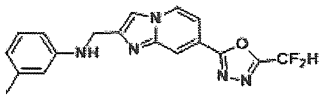
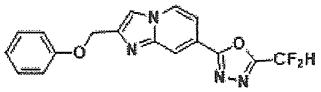
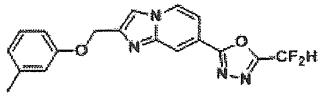
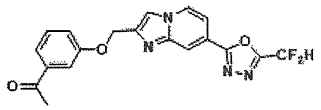
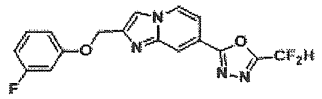
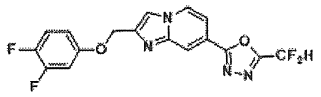
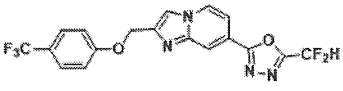
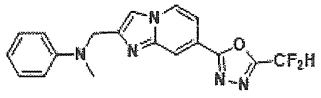
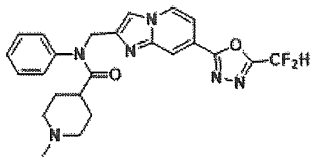
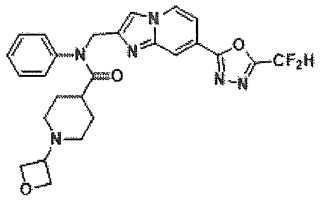
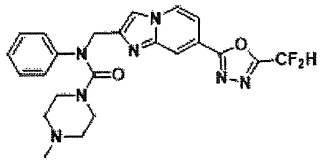
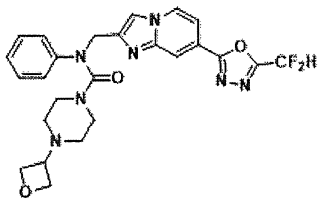
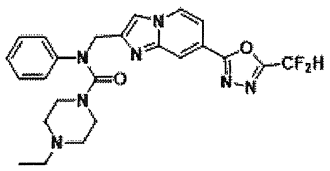
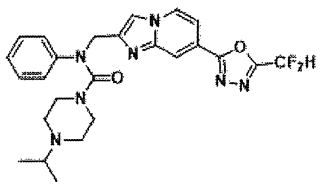
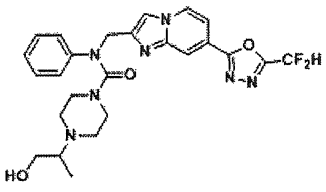
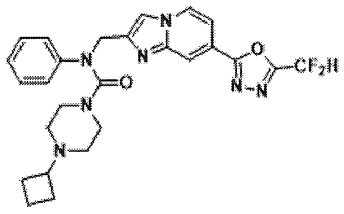
X có thể là F, Cl hoặc Br.

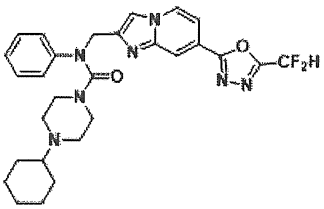
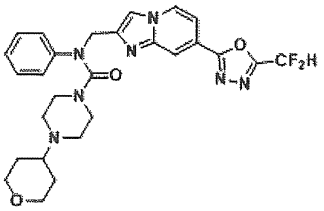
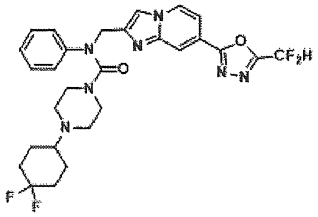
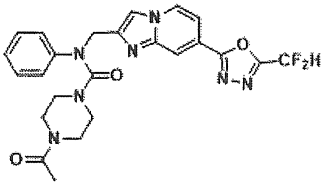
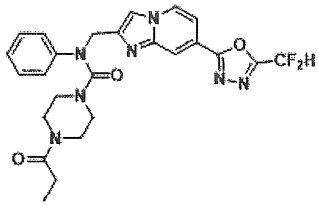
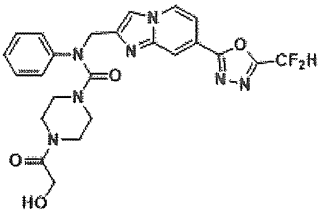
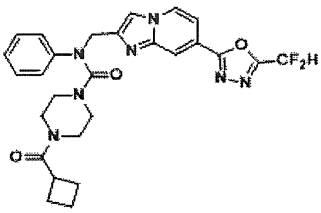
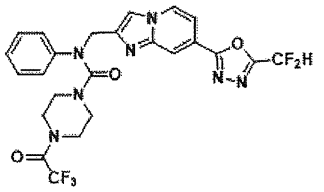
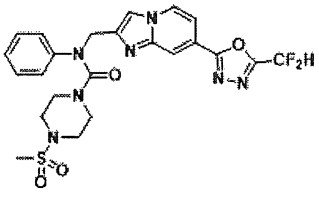
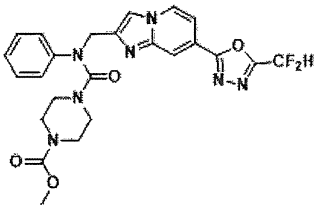
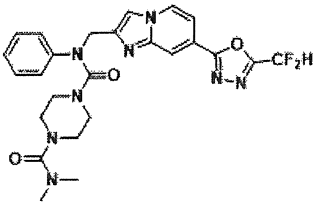
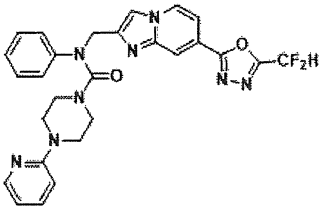
Các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức hóa học I của sáng chế được trình bày ở Bảng 1 dưới đây.

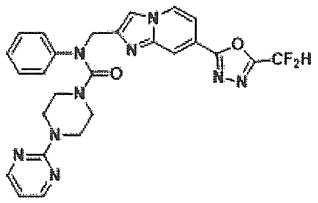
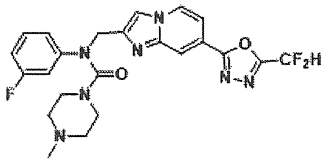
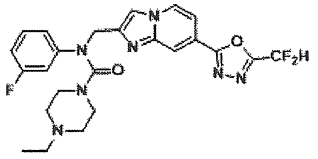
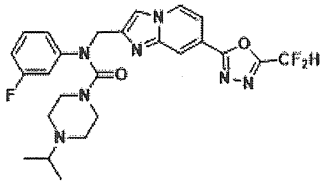
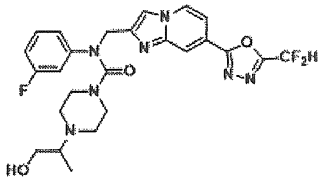
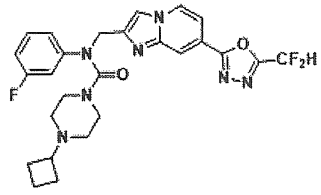
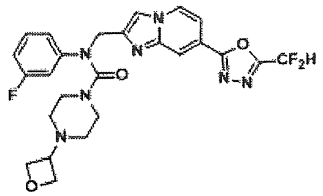
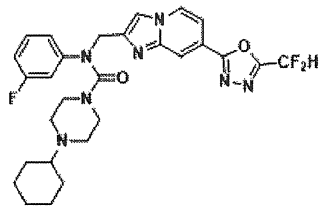
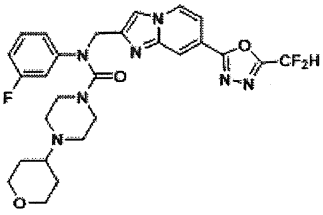
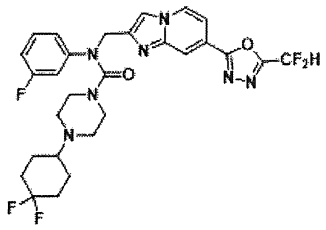
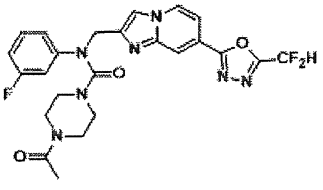
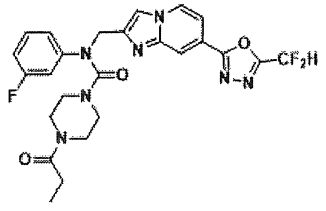
Bảng 1

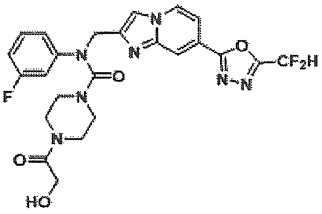
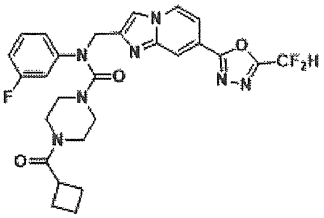
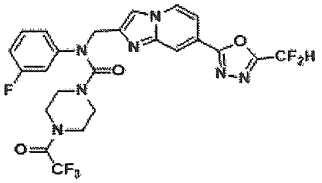
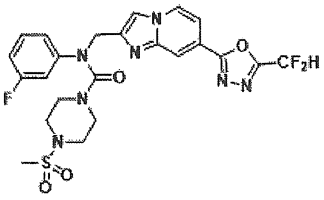
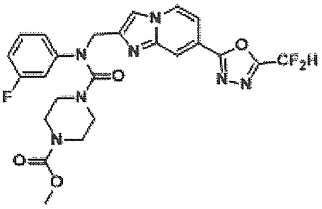
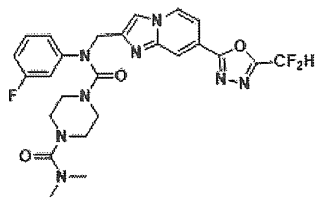
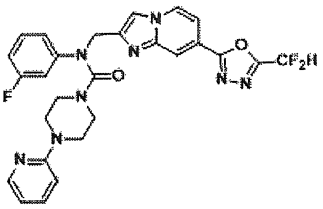
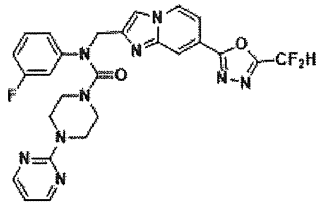
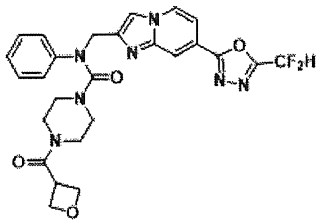
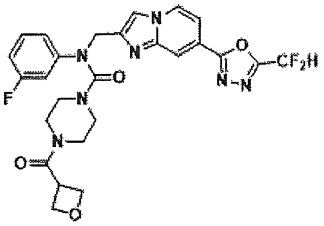
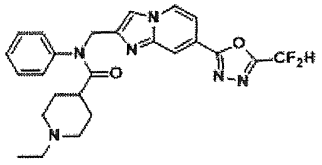
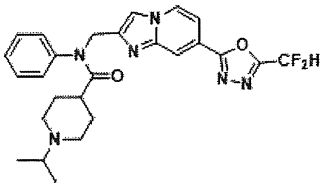
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	

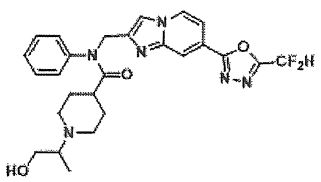
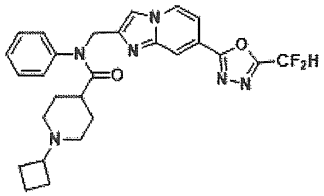
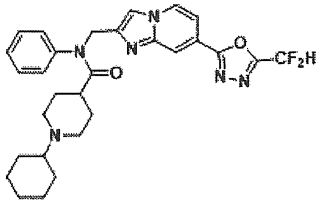
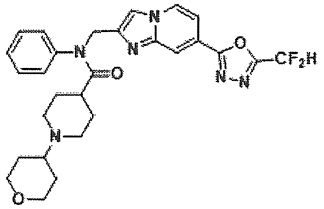
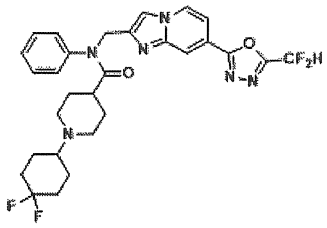
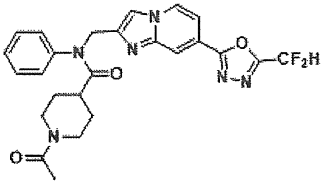
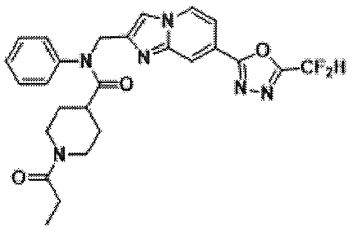
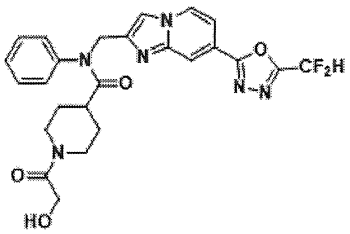
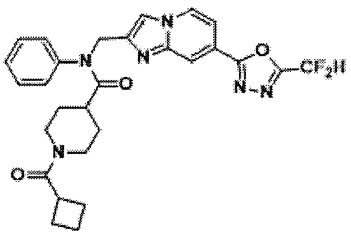
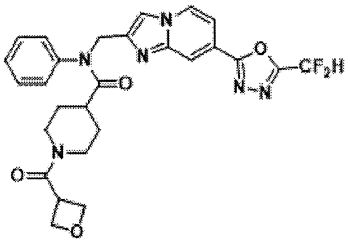
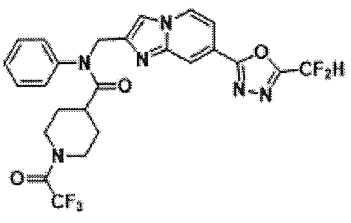
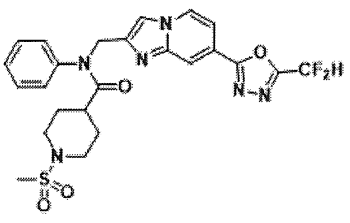
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chấ	Cấu trúc
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	

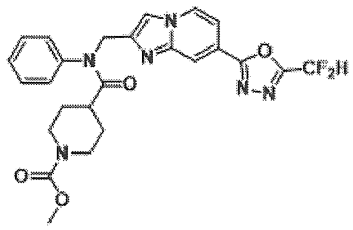
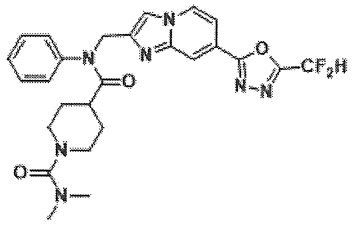
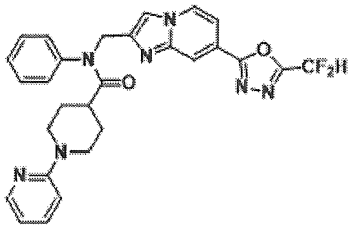
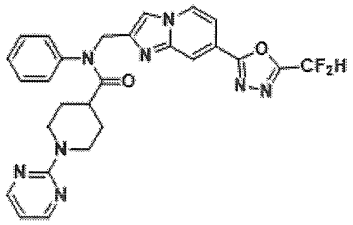
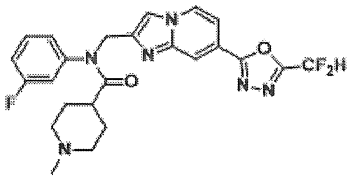
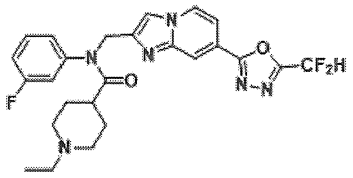
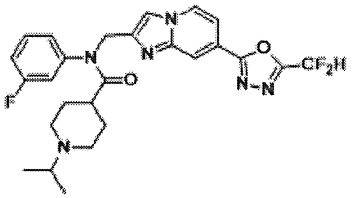
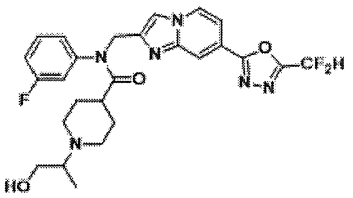
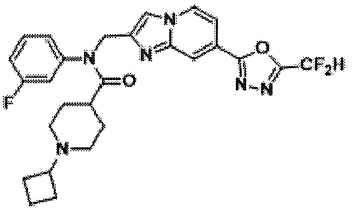
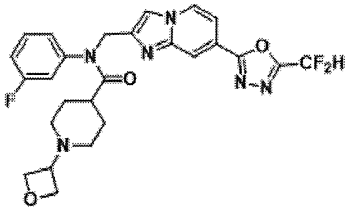
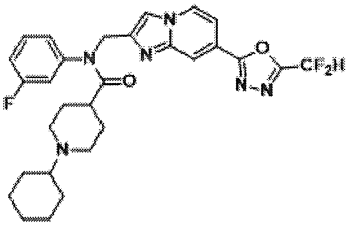
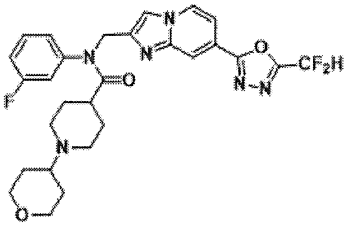
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chấ	Cấu trúc
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	
33	3782		34	3783	
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		40	4036	

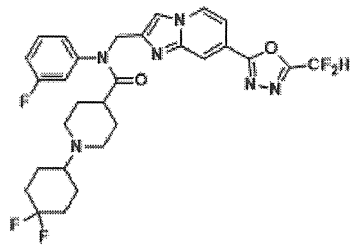
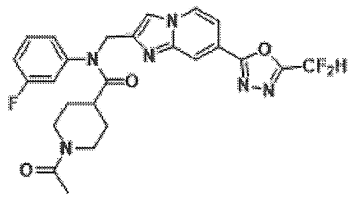
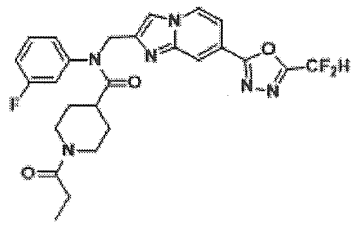
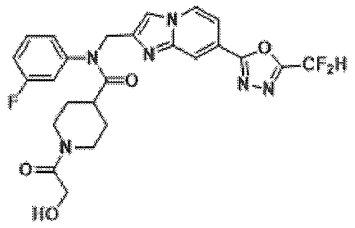
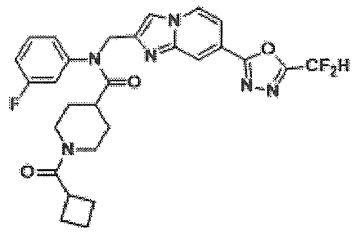
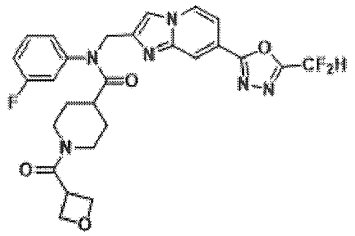
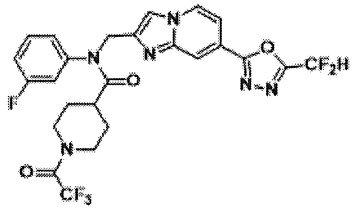
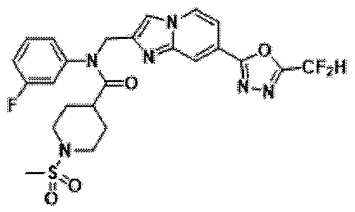
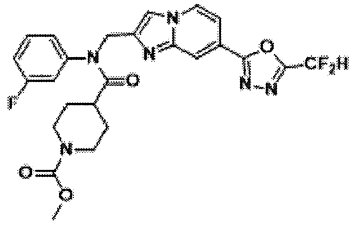
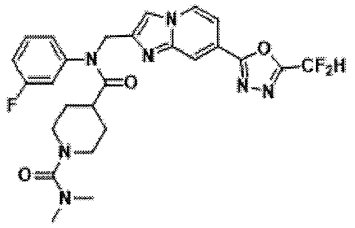
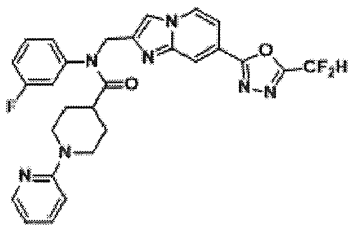
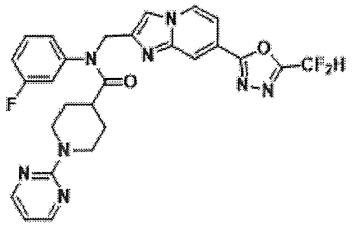
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
41	4037		42	4038	
43	4039		44	4040	
45	4041		46	4042	
47	4043		48	4044	
49	4045		50	4046	
51	4047		52	4048	

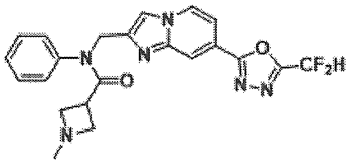
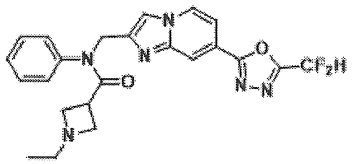
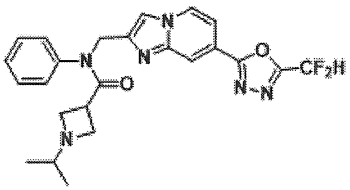
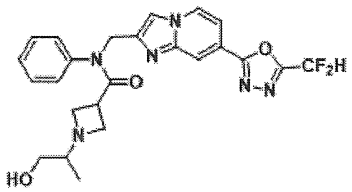
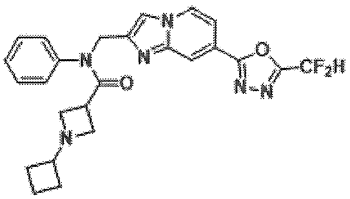
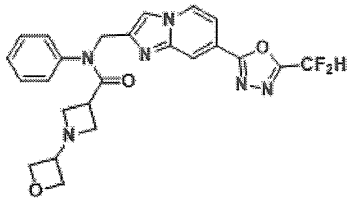
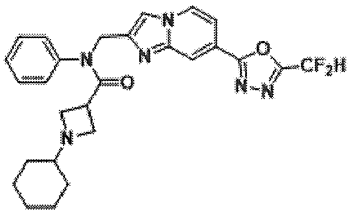
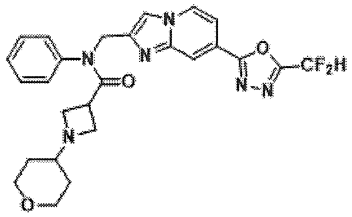
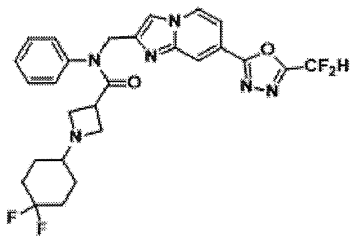
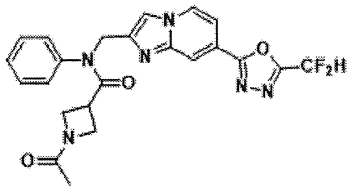
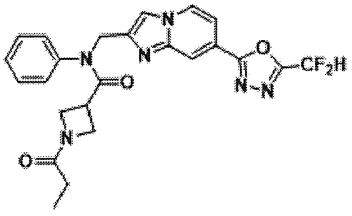
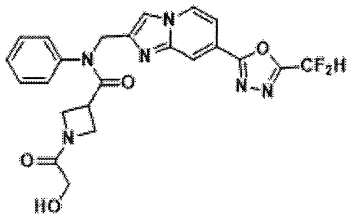
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
53	4049		54	4083	
55	4084		56	4085	
57	4086		58	4087	
59	4088		60	4089	
61	4090		62	4091	
63	4092		64	4093	

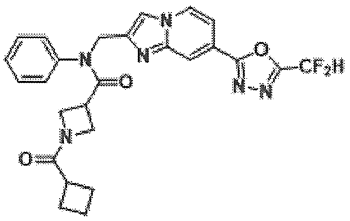
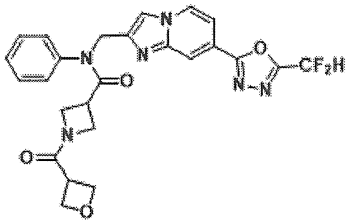
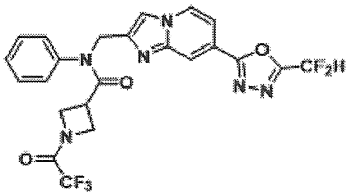
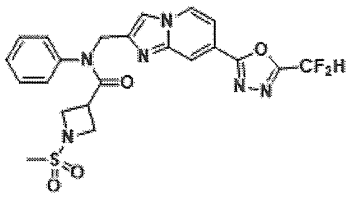
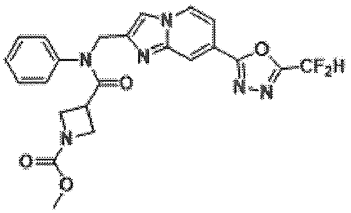
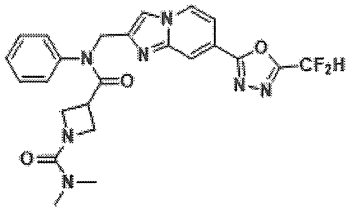
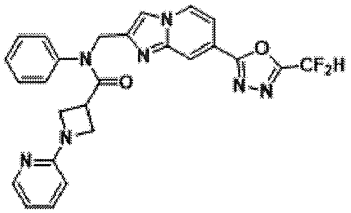
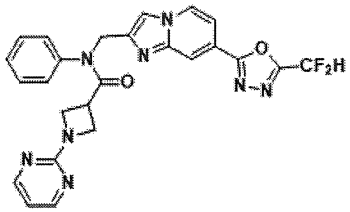
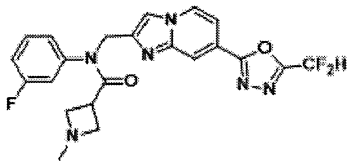
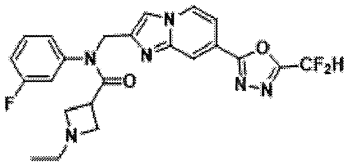
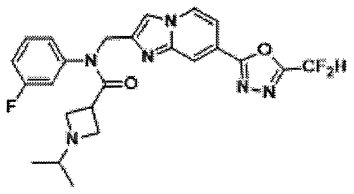
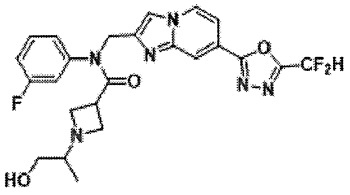
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
65	4094		66	4095	
67	4096		68	4097	
69	4098		70	4099	
71	4100		72	4101	
73	4102		74	4103	
75	4115		76	4116	

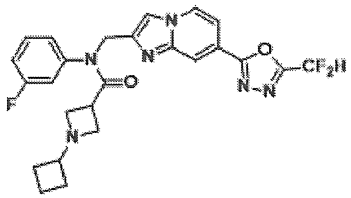
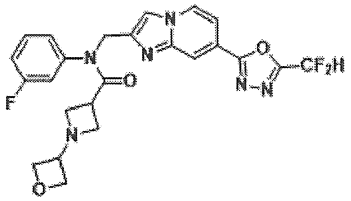
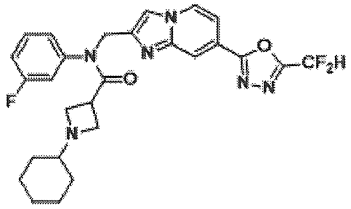
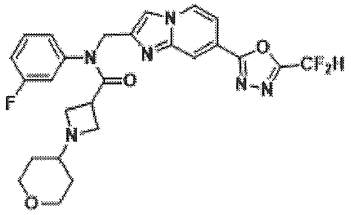
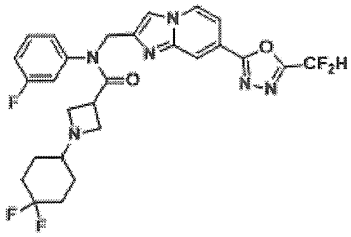
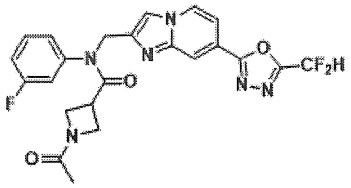
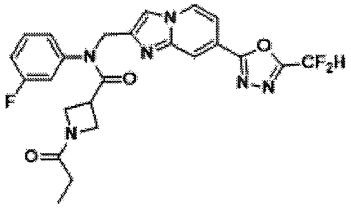
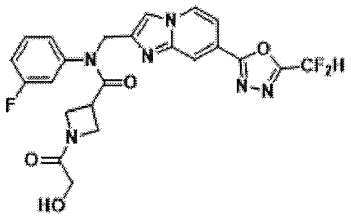
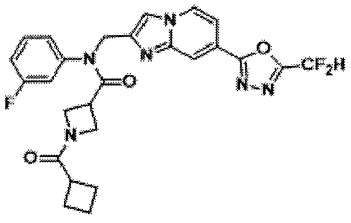
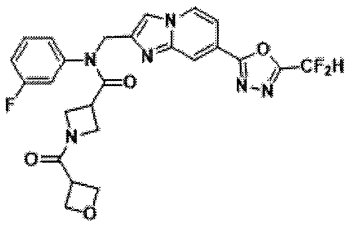
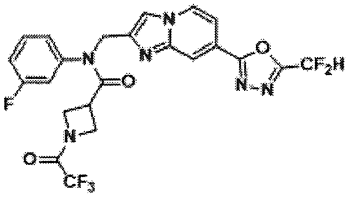
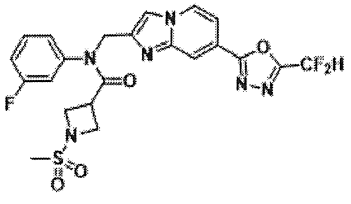
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chấ	Cấu trúc
77	4117		78	4118	
79	4119		80	4120	
81	4121		82	4122	
83	4123		84	4124	
85	4125		86	4126	
87	4127		88	4128	

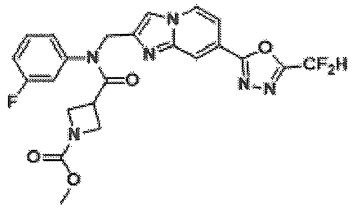
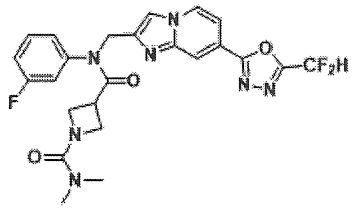
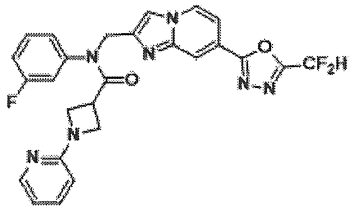
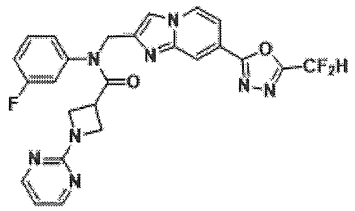
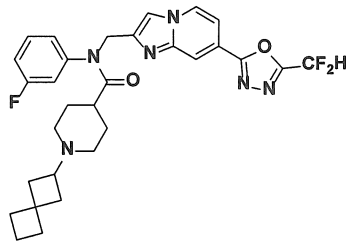
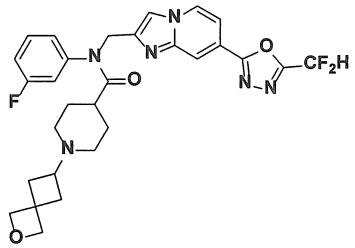
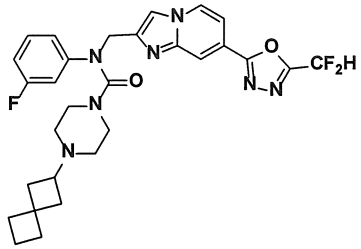
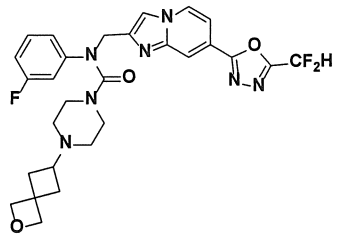
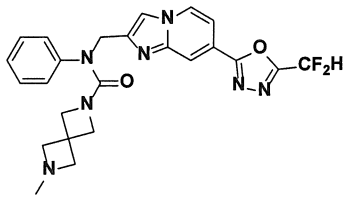
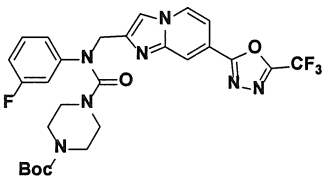
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
89	4129		90	4130	
91	4131		92	4132	
93	4137		94	4138	
95	4139		96	4140	
97	4141		98	4142	
99	4143		100	4144	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
101	4145		102	4146	
103	4147		104	4149	
105	4150		106	4151	
107	4152		108	4153	
109	4154		110	4155	
111	4156		112	4157	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chấ	Cấu trúc
113	4158		114	4159	
115	4160		116	4161	
117	4162		118	4163	
119	4164		120	4165	
121	4166		122	4167	
123	4168		124	4169	

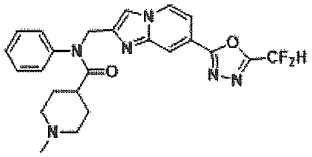
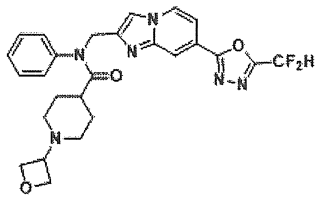
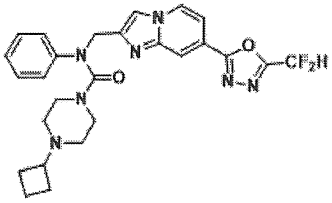
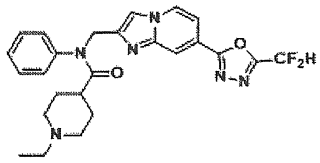
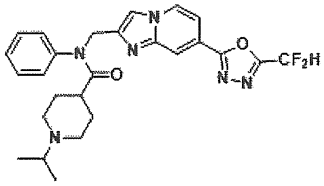
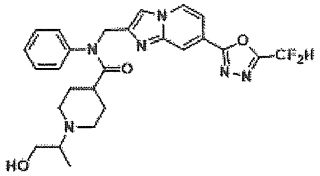
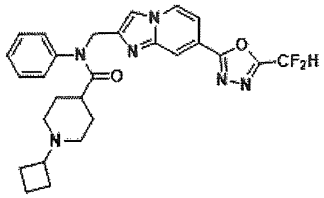
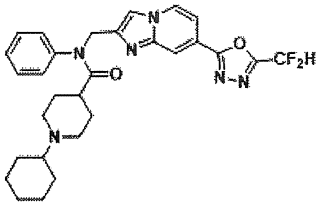
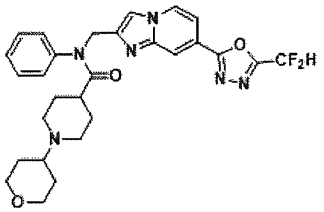
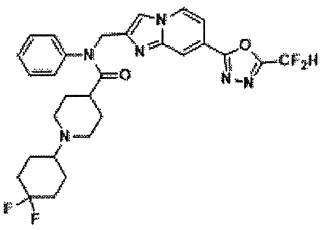
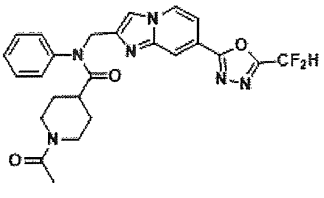
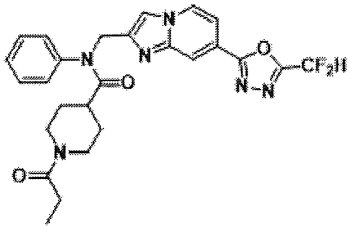
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
125	4170		126	4171	
127	4172		128	4173	
129	4174		130	4175	
131	4176		132	4177	
133	4188		134	4189	
135	4190		136	4191	

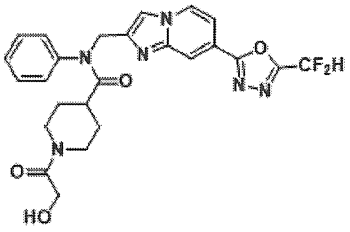
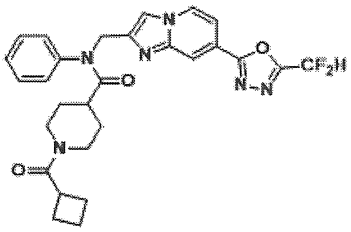
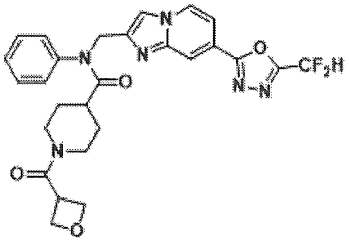
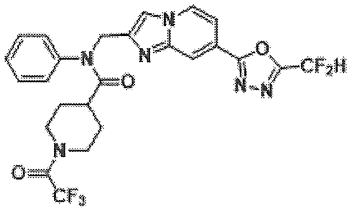
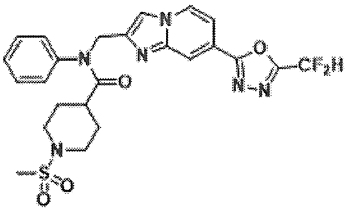
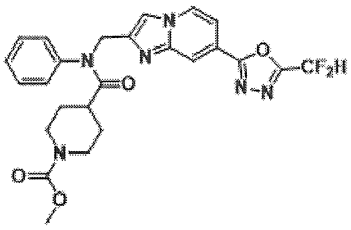
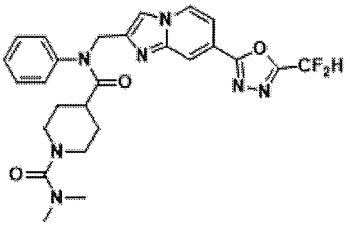
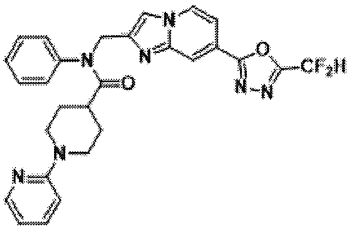
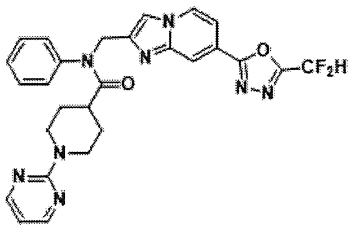
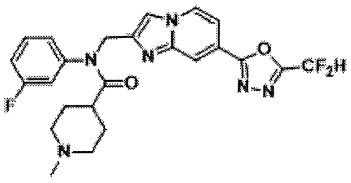
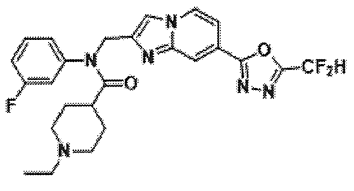
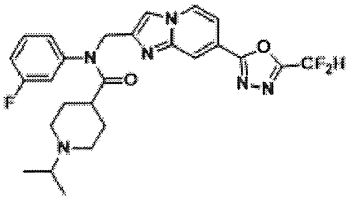
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
137	4192		138	4193	
139	4194		140	4195	
141	4196		142	4197	
143	4198		144	4199	
145	4200		146	4201	
147	4202		148	4203	

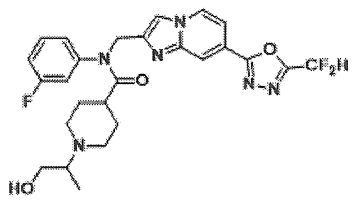
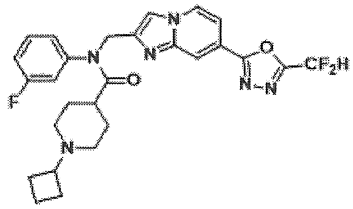
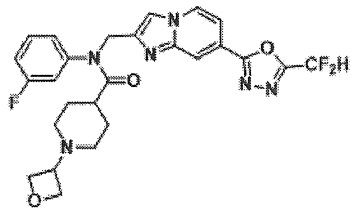
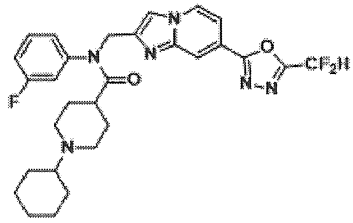
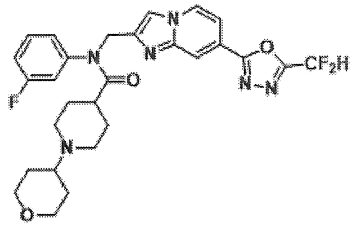
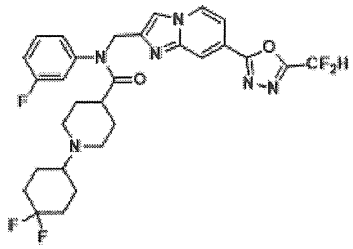
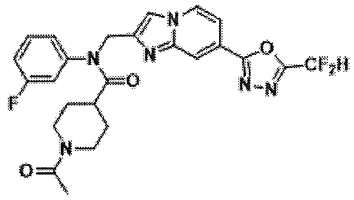
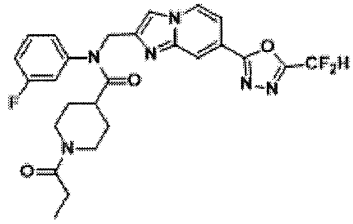
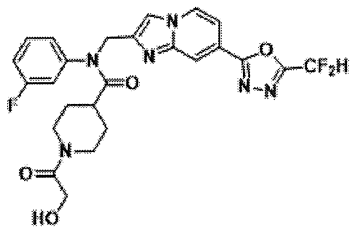
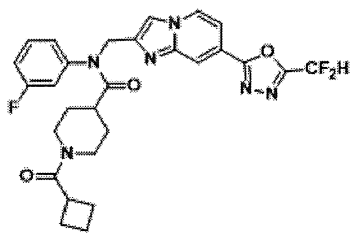
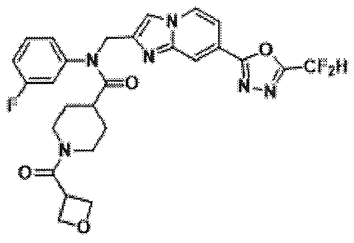
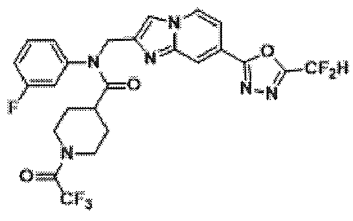
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
149	4204		150	4205	
151	4206		152	4207	
153	4618		154	4619	
155	4620		156	4621	
157	4625		158	6892	

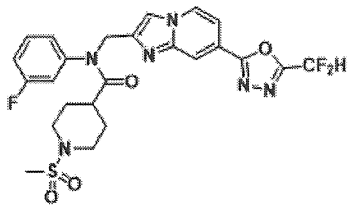
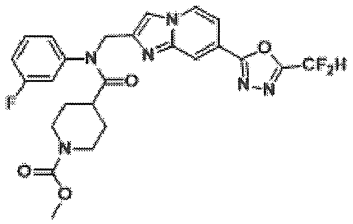
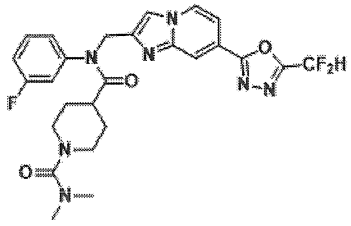
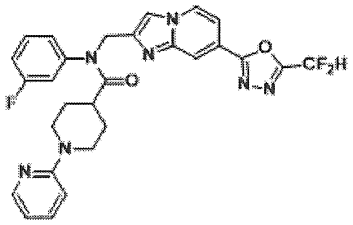
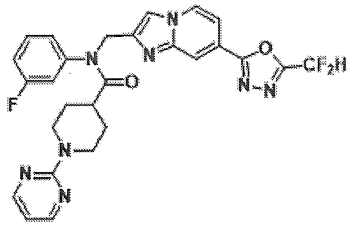
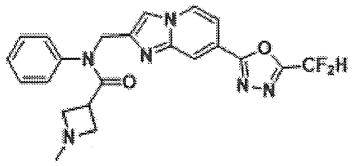
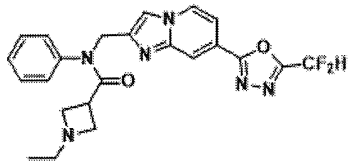
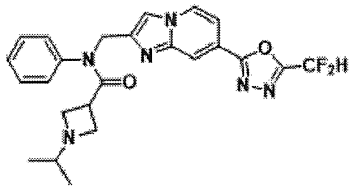
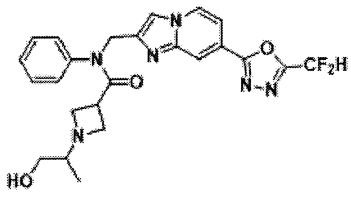
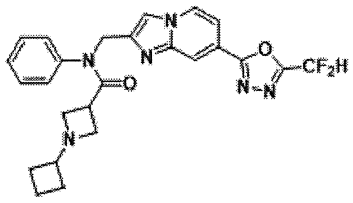
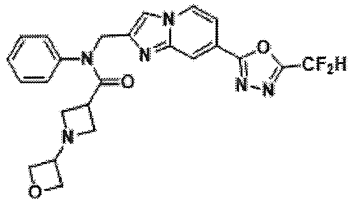
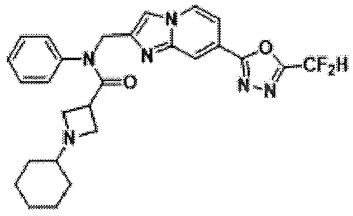
Theo phương án thực hiện của sáng chế, các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức hóa học I của sáng chế có thể được trình bày ở Bảng 2 dưới đây:

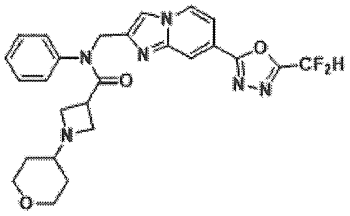
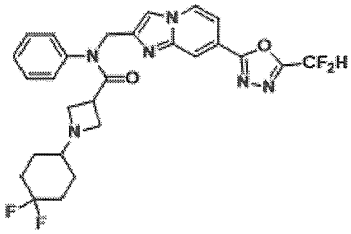
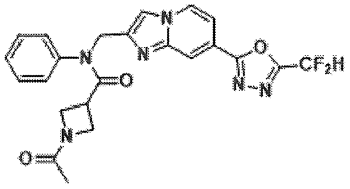
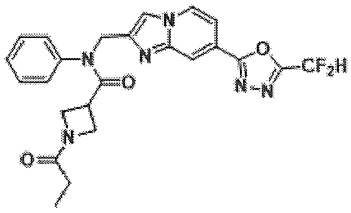
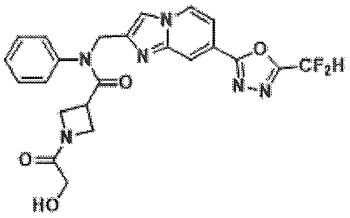
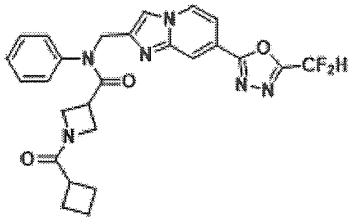
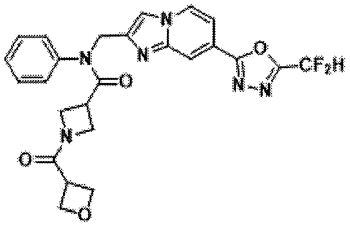
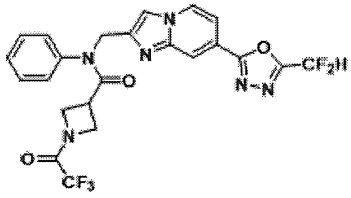
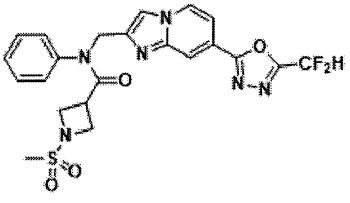
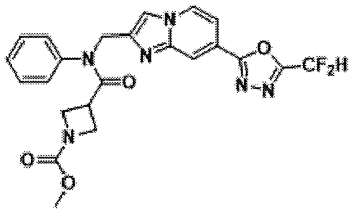
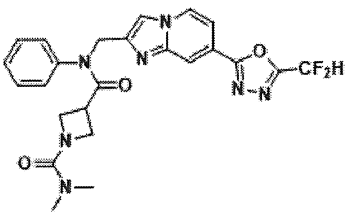
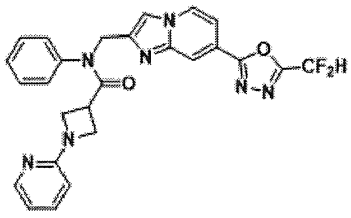
Bảng 2

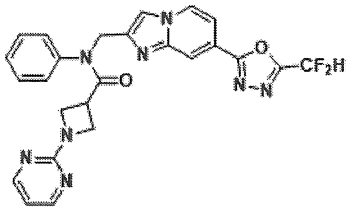
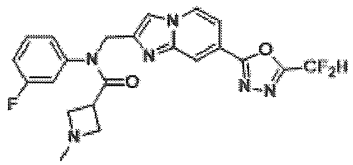
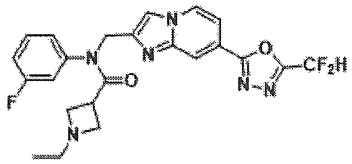
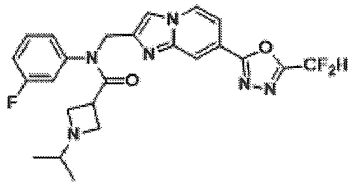
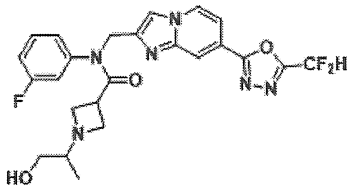
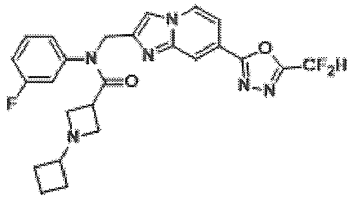
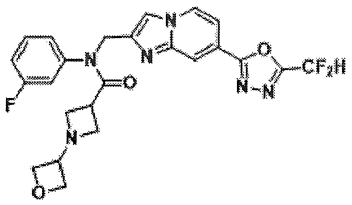
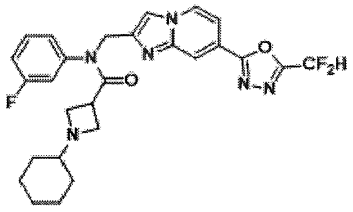
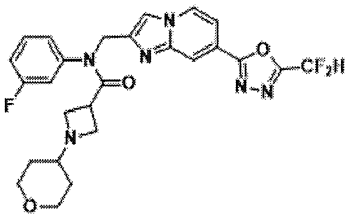
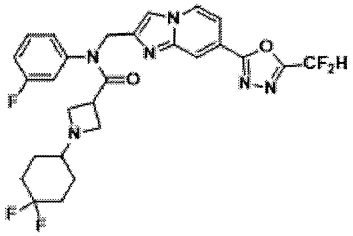
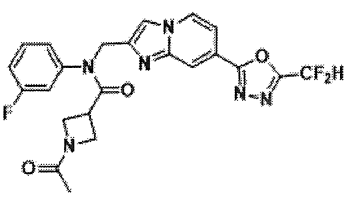
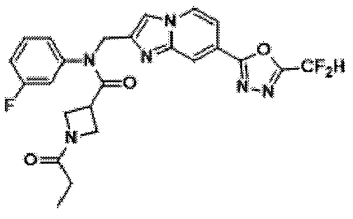
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
33	3782		34	3783	
40	4036		75	4115	
76	4116		77	4117	
78	4118		79	4119	
80	4120		81	4121	
82	4122		83	4123	

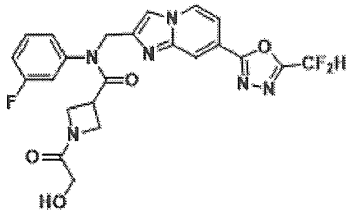
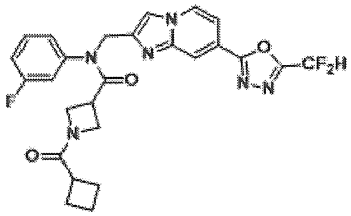
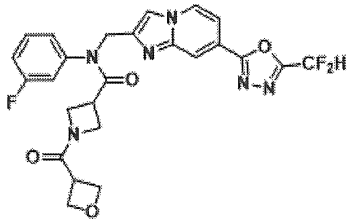
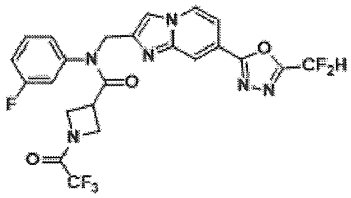
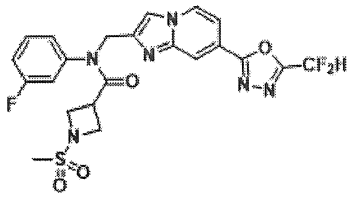
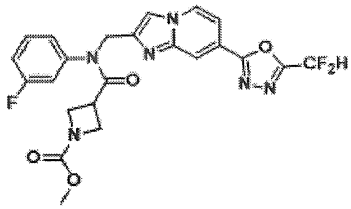
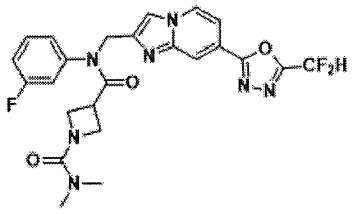
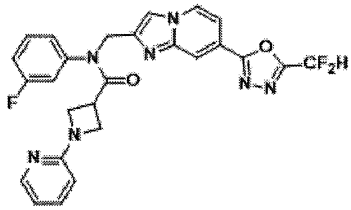
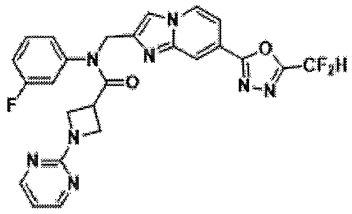
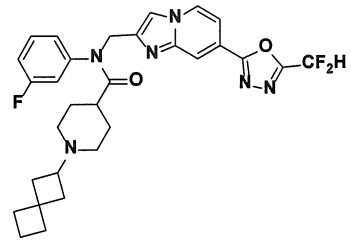
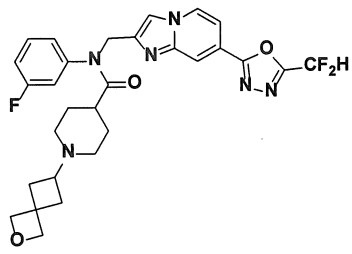
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
84	4124		85	4125	
86	4126		87	4127	
88	4128		89	4129	
90	4130		91	4131	
92	4132		93	4137	
94	4138		95	4139	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
96	4140		97	4141	
98	4142		99	4143	
100	4144		101	4145	
102	4146		103	4147	
104	4149		105	4150	
106	4151		107	4152	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
108	4153		109	4154	
110	4155		111	4156	
112	4157		113	4158	
114	4159		115	4160	
116	4161		117	4162	
118	4163		119	4164	

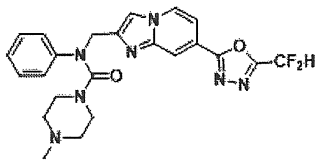
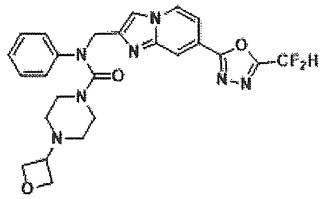
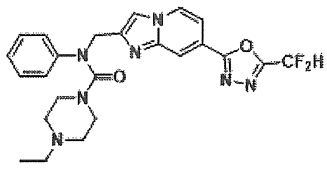
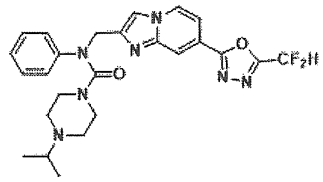
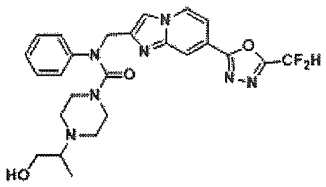
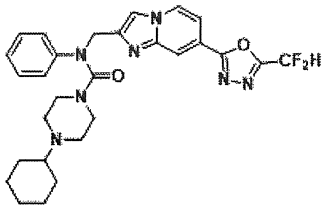
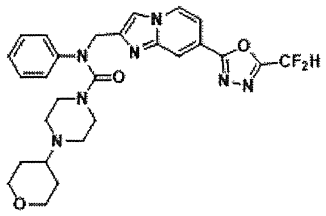
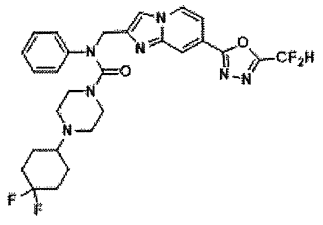
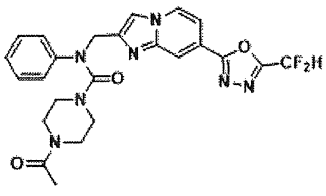
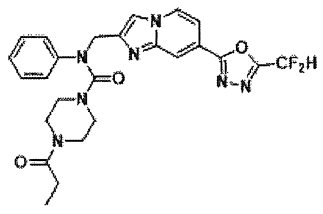
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
120	4165		121	4166	
122	4167		123	4168	
124	4169		125	4170	
126	4171		127	4172	
128	4173		129	4174	
130	4175		131	4176	

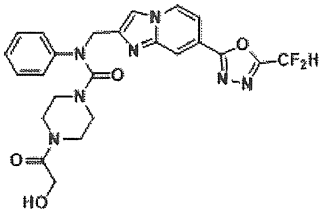
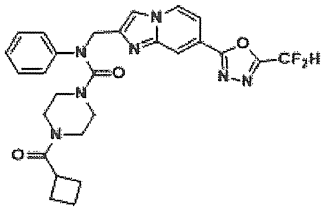
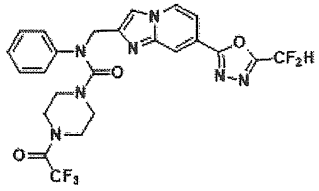
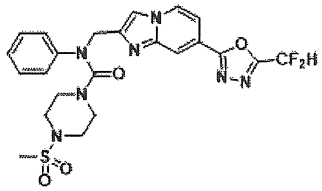
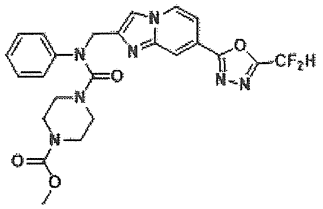
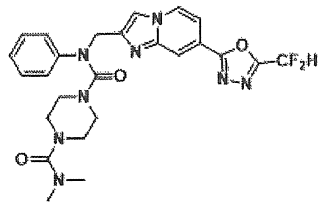
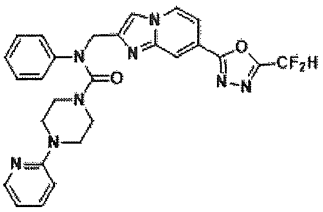
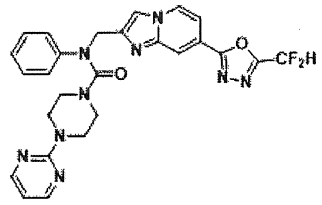
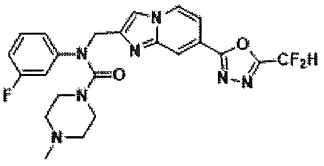
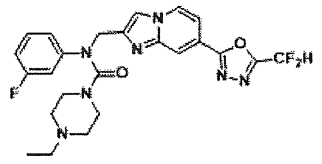
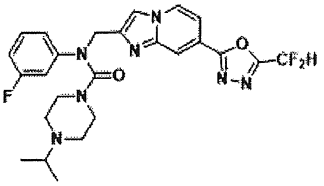
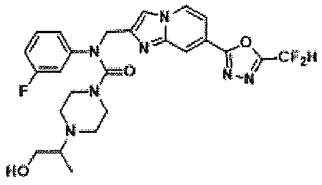
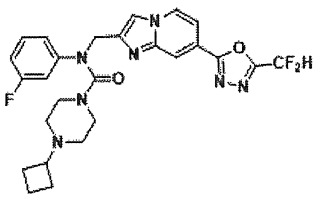
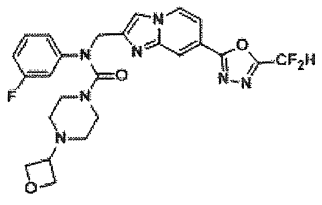
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
132	4177		133	4188	
134	4189		135	4190	
136	4191		137	4192	
138	4193		139	4194	
140	4195		141	4196	
142	4197		143	4198	

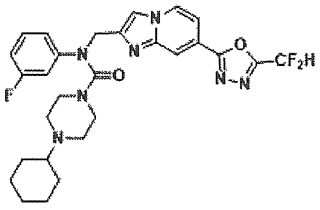
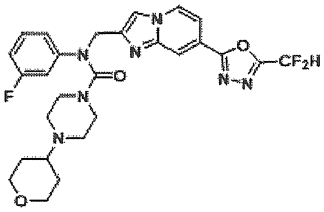
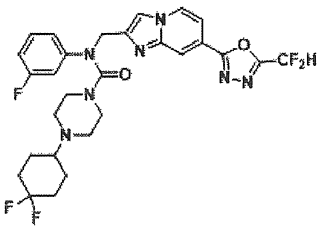
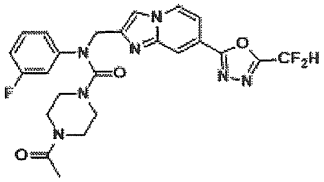
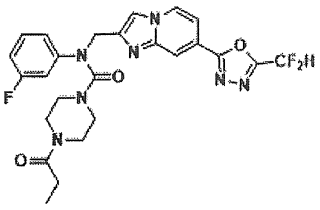
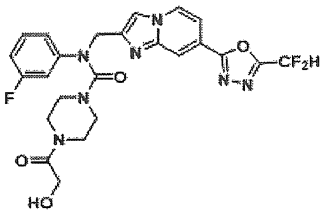
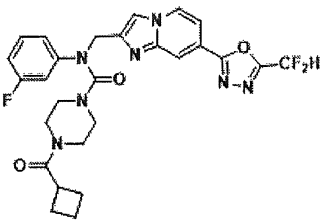
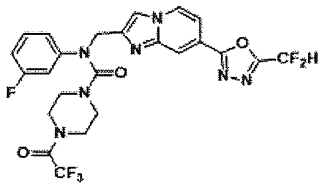
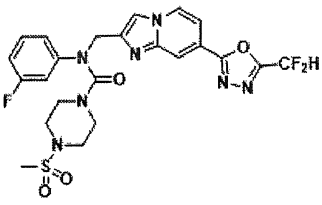
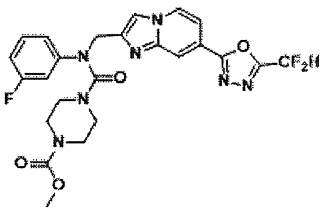
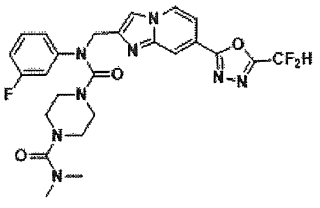
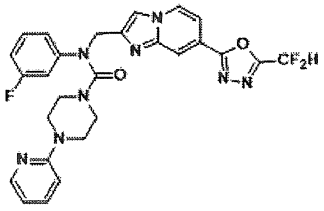
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
144	4199		145	4200	
146	4201		147	4202	
148	4203		149	4204	
150	4205		151	4206	
152	4207		153	4618	
154	4619				

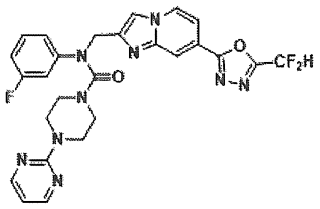
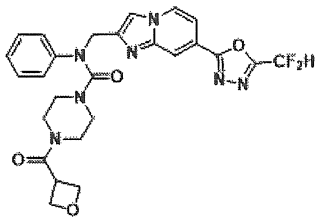
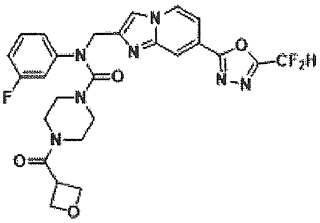
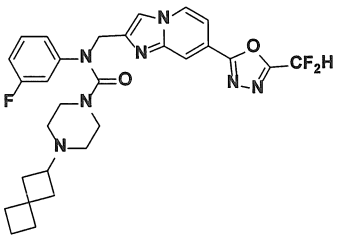
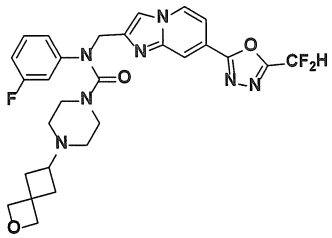
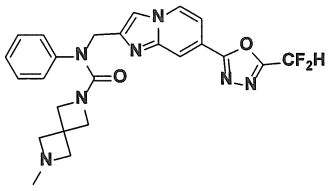
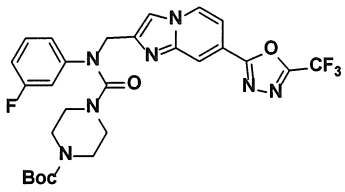
Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức hóa học I của sáng chế có thể được trình bày ở Bảng 3 dưới đây:

Bảng 3

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		41	4037	
42	4038		43	4039	
44	4040		45	4041	

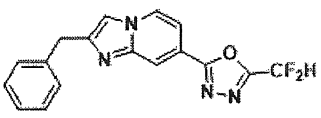
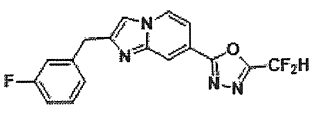
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
46	4042		47	4043	
48	4044		49	4045	
50	4046		51	4047	
52	4048		53	4049	
54	4083		55	4084	
56	4085		57	4086	
58	4087		59	4088	

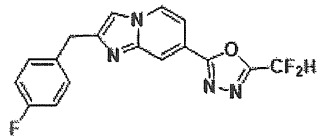
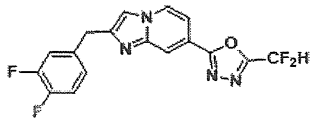
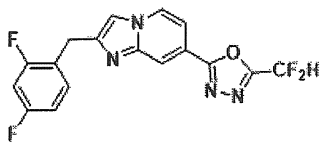
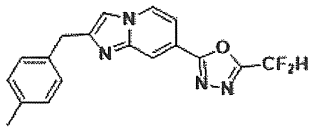
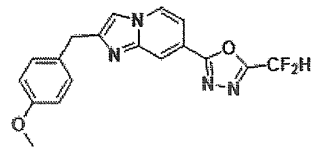
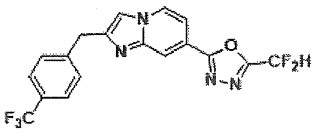
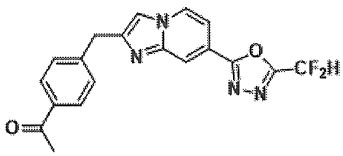
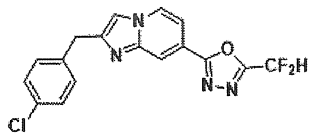
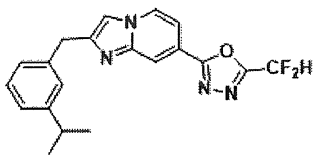
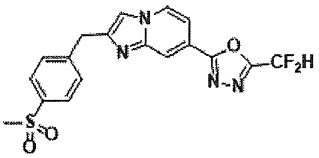
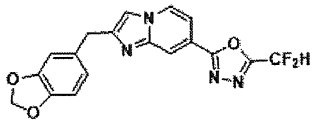
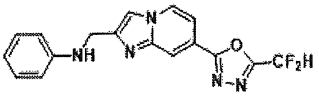
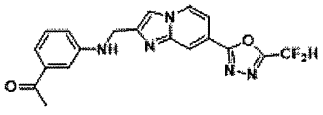
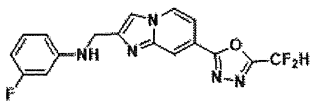
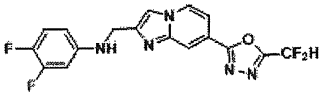
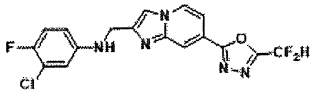
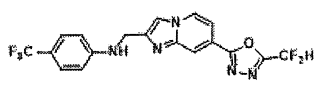
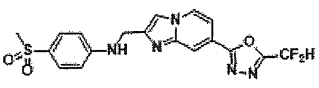
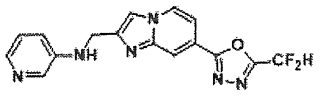
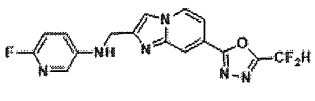
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
60	4089		61	4090	
62	4091		63	4092	
64	4093		65	4094	
66	4095		67	4096	
68	4097		69	4098	
70	4099		71	4100	

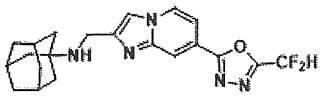
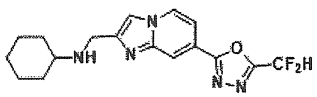
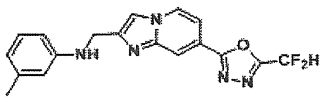
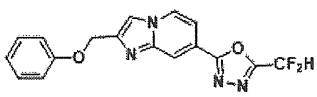
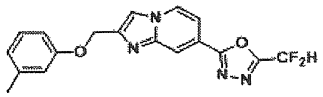
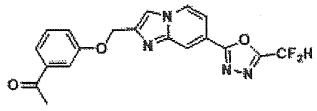
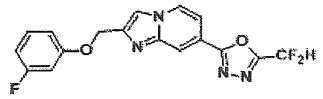
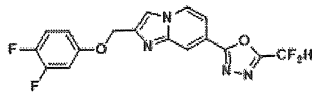
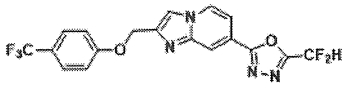
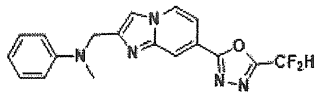
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
72	4101		73	4102	
74	4103		155	4620	
156	4621		157	4625	
158	6892				

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức hóa học I của sáng chế có thể được trình bày ở Bảng 4 dưới đây:

Bảng 4

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	3009		2	3585	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	

Trong sáng chế, muối dược dụng dùng để chỉ muối thường được sử dụng trong ngành dược phẩm, ví dụ, có thể bao gồm các muối ion vô cơ được điều chế từ canxi, kali, natri, và magiê, và tương tự, các muối axit vô cơ được điều chế từ axit clohydric , axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iotic, axit pecloric và axit sunfuric, và các loại tương tự; muối axit hữu cơ được điều chế từ axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit manderic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiotic, và các loại tương tự; muối của axit sulfonic được điều chế từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluenesulfonic, và axit naphtalensulfonic, và các loại tương tự; muối axit amin được điều chế từ glyxin, arginin, lysin, và các chất tương tự; và các muối amin được điều chế bằng trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, và các loại tương tự, nhưng các loại muối của sáng chế không bị giới hạn bởi các muối được liệt kê ở trên.

Các muối được ưu tiên trong sáng chế bao gồm hydroclorua, phosphat, sunfat, trifloaxetat, xitrat, bromat, maleat, hoặc tartrat.

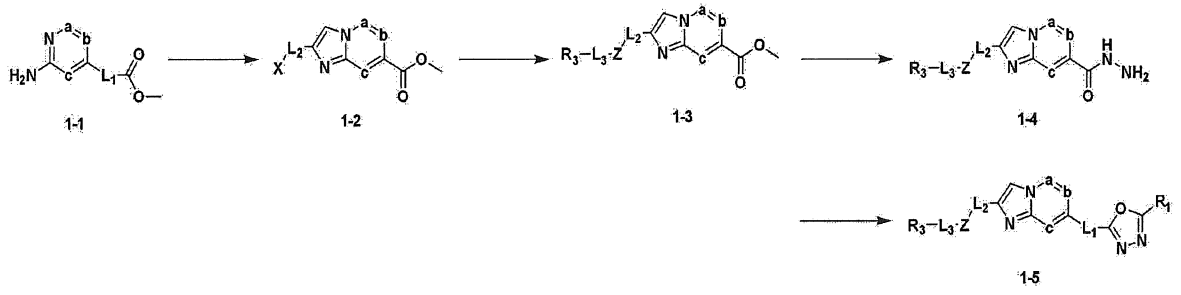
Hợp chất được biểu diễn bởi Công thức hóa học I theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều cacbon không đối xứng, do đó có thể tồn tại dưới dạng chất triệt quang (raxemat), hỗn hợp raxemic, đồng phân đối quang đơn, hỗn hợp đồng phân không đối quang, và từng đồng phân không đối quang. Các đồng phân này có thể được phân tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách phân tách dẫn xuất có công thức hóa học I, cụ thể như bằng sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), hoặc tương tự. Ngoài ra, các đồng phân lập thể của mỗi dẫn xuất có công thức hóa học I có thể được tổng hợp lập thể cụ thể bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt quang học và/hoặc chất phản ứng với cách bố trí đã biết.

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

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

Phương pháp ưu tiên để sản xuất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế giống như ở sơ đồ phản ứng 1-4 dưới đây, cũng bao gồm các phương pháp sản xuất được cải biến bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

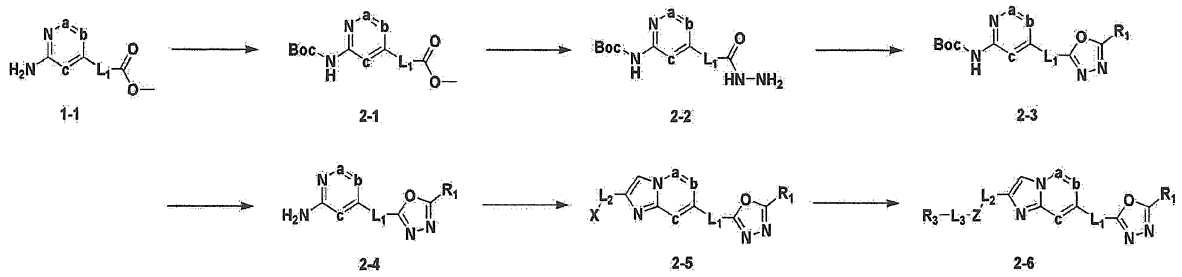
[Sơ đồ phản ứng 1]



Trong sơ đồ phản ứng 1, hợp chất 1-1 được phản ứng với 1,3-dicloropan-2-on để tổng hợp hợp chất nhị vòng 1-2, tiếp đó, thế bằng các nhóm chức khác nhau để tổng hợp hợp chất 1-3, tiếp theo là phản ứng với hydrazin để tổng hợp hợp chất hydrazua 1-4. Cuối cùng, phản ứng đóng vòng với anhydrit difloaxetic được thực hiện để tổng hợp hợp chất 1-5 mon muốn.

Hợp chất được điều chế theo sơ đồ phản ứng trên là hợp chất 3009.

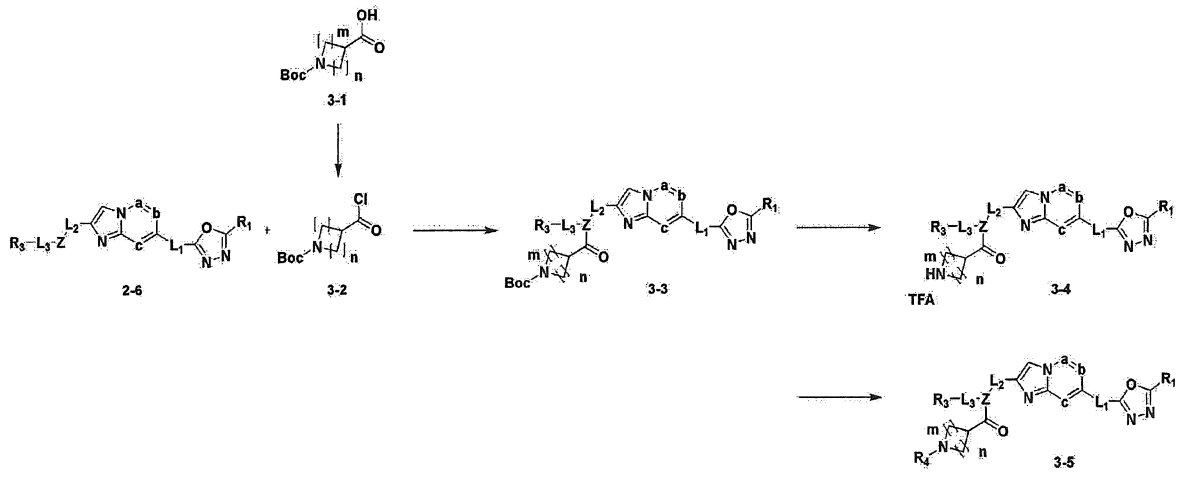
[Sơ đồ phản ứng 2]



Trong sơ đồ phản ứng 2, hợp chất 2-1 được tổng hợp bằng cách đưa nhóm bảo vệ vào hợp chất 1-1, và sau đó được phản ứng với hydrazin để tổng hợp hợp chất hydrazua 2-2. Phản ứng đóng vòng bằng cách anhidrit floaxetic được thực hiện để tổng hợp hợp chất 2-3, và sau đó nhóm bảo vệ được loại bỏ trong điều kiện axit để tổng hợp hợp chất 2-4. Bằng cách phản ứng với 1,3-dicloropan-2-on, hợp chất nhị vòng 2-5 được tổng hợp và được phản ứng với các nhóm chức khác nhau để tổng hợp hợp chất 2-6 mong muốn.

Các hợp chất được điều chế bởi sơ đồ phản ứng ở trên là các hợp chất 3585, 3586, 3587, 3588, 3589, 3590, 3591, 3592, 3593, 3594, 3595, 3596, 3668, 3669, 3670, 3671, 3672, 3673, 3674, 3675, 3676, 3677, 3678, 3679, 3719, 3720, 3721, 3722, 3723, 3724, và 3725.

[Sơ đồ phản ứng 3]

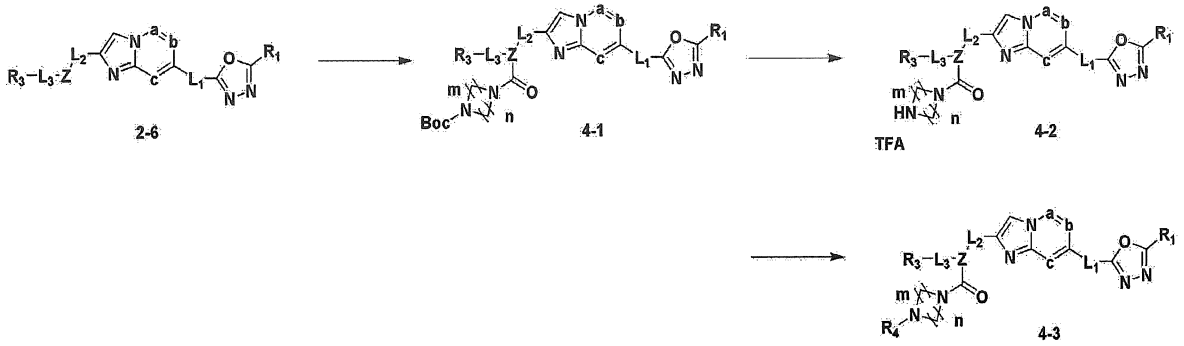


Sơ đồ phản ứng 3 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc amit, trong đó hợp chất 2-6 được tổng hợp trong sơ đồ phản ứng 2 được phản ứng với hợp chất 3-2 có

nhóm chức axetyl clorua trong điều kiện bazơ, qua đó tổng hợp hợp chất 3-3. Hợp chất 3-4 được tổng hợp bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong điều kiện axit, rồi tiếp đó hợp chất 3-4 được phản ứng với các nhóm chức khác nhau để tổng hợp hợp chất 3-5 mong muốn.

Các hợp chất được điều chế bởi sơ đồ phản ứng ở trên là các hợp chất 3782, 3783, 4115, 4116, 4117, 4118, 4119, 4120, 4121, 4122, 4123, 4124, 4125, 4126, 4127, 4128, 4129, 4130, 4131, 4132, 4137, 4138, 4139, 4140, 4141, 4142, 4143, 4144, 4145, 4146, 4147, 4148, 4150, 4151, 4152, 4153, 4154, 4155, 4156, 4157, 4158, 4159, 4160, 4161, 4162, 4163, 4164, 4165, 4166, 4167, 4168, 4169, 4170, 4171, 4172, 4173, 4174, 4175, 4176, 4177, 4188, 4189, 4190, 4191, 4192, 4193, 4194, 4195, 4196, 4197, 4198, 4199, 4200, 4201, 4202, 4203, 4204, 4205, 4206, 4207, 4618, và 4619.

[Sơ đồ phản ứng 4]



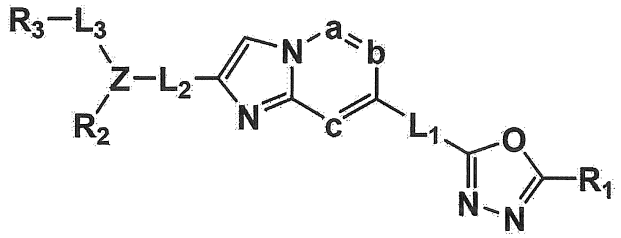
Sơ đồ phản ứng 4 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc urê, trong đó hợp chất 2-6 được tổng hợp trong sơ đồ phản ứng 2 được phản ứng với triphosgen và một hợp chất amin trong điều kiện bazơ, qua đó tổng hợp hợp chất 4-1. Hợp chất 4-2 được tổng hợp bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong điều kiện axit, rồi sau đó hợp chất 4-2 được phản ứng với các nhóm chức khác nhau để tổng hợp hợp chất 4-3 mong muốn.

Các hợp chất được điều chế bởi sơ đồ phản ứng ở trên là các hợp chất 3784, 3785, 4033, 4034, 4035, 4036, 4037, 4038, 4039, 4040, 4041, 4042, 4043, 4044, 4045, 4046, 4047, 4048, 4049, 4083, 4084, 4085, 4086, 4087, 4088, 4089, 4090, 4091, 4092, 4093, 4094, 4095, 4096, 4097, 4098, 4099, 4100, 4101, 4102, 4103, 4620, 4621, 4625, và 6892.

Dược phẩm bao gồm các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, sử dụng dược phẩm này, và phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng dược phẩm này

Sáng chế đề xuất một dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 có chứa hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I dưới đây, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hoạt tính:

[Công thức hóa học I]



Công thức hóa học I giống như đã xác định ở trên.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả đáng kể trong phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 bằng cách ức chế có chọn lọc histon deaxetylaza 6.

Các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 bao gồm các bệnh truyền nhiễm như bệnh bò điên; ung thư, như khối u lành tính (ví dụ: hội chứng loạn sản tủy) hoặc khối u ác tính (ví dụ: đa u tủy, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tế bào biểu mô đường tiết niệu, ung thư vú, u ác tính, ung thư da, ung thư gan, ung thư não, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hoặc u thần kinh đệm); các bệnh nội tiết, các bệnh về dinh dưỡng và chuyển hóa như bệnh Wilson, bệnh thoái hóa tinh bột hoặc bệnh tiểu đường; rối loạn tâm thần và hành vi như trầm cảm hoặc hội chứng Rett; các bệnh thần kinh như teo hệ thần kinh trung ương (ví dụ: bệnh múa giật Huntington, teo cơ tủy sống (SMA), mất điều hòa tiểu não tủy sống (SCA)), bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ bệnh Alzheimer), rối loạn vận động (ví dụ bệnh Parkinson), bệnh thần kinh (ví dụ bệnh thần kinh di truyền (Bệnh Charcot-Marie-Tooth), bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh viêm, bệnh thần kinh do thuốc), bệnh thần kinh vận động (ví dụ: bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS)), hoặc thoái hóa hệ thần kinh trung ương (ví dụ: bệnh đa xơ cứng (MS)); các bệnh về mắt và phần phụ như viêm màng bồ đào; các bệnh về tuần hoàn như rung nhĩ, đột quỵ, và các bệnh tương tự; bệnh đường hô hấp như hen suyễn; các bệnh tiêu hóa như bệnh gan do rượu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh loét ruột, và các bệnh tương tự; bệnh da

và mô dưới da như bệnh vẩy nến; các bệnh về cơ xương và mô liên kết như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), và các bệnh tương tự; hoặc dị tật bẩm sinh, thay đổi và bất thường nhiễm sắc thể như Bệnh thận đa nang di truyền gen trội nhiễm sắc thể thường, và cũng bao gồm các triệu chứng hoặc bệnh liên quan đến chức năng bất thường của histon deaxetylaza.

Muối dược dụng giống như được mô tả ở trên trong muối dược dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng để sử dụng, ngoài dẫn xuất có công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng. Chất mang dược dụng có thể được sử dụng bằng cách trộn nước muối, nước vô trùng, dung dịch Ringer, nước muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch maltodextrin, glyxerol, etanol và một hoặc nhiều thành phần này, và nếu cần, các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm, Các tác nhân kìm khuẩn, và các chất tương tự, có thể được thêm vào. Hơn nữa, các công thức tiêm như dung dịch nước, hỗn dịch, nhũ tương, và các loại tương tự, thuốc viên, viên nang, hạt hoặc viên nén có thể được tạo ra bằng cách thêm chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, và chất làm trơn. Theo đó, sản phẩm của sáng chế có thể là miếng dán, dịch lỏng, thuốc viên, viên nang, hạt, viên nén, thuốc đạn, hoặc tương tự. Các công thức này có thể được bào chế theo phương pháp thông thường được sử dụng để bào chế trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc theo phương pháp được mô tả trong Khoa học dược phẩm Remington (ấn bản mới nhất), Công ty xuất bản Mack, Easton PA, và được bào chế thành nhiều công thức khác nhau tùy thuộc vào bệnh hoặc thành phần tương ứng.

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

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính có tác dụng y học giống nhau hoặc tương tự ngoài hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I ở trên, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế đề xuất phương pháp để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" được sử dụng trong sáng chế đề cập đến lượng hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I có hiệu quả để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc HDAC6 bằng cách sử dụng dẫn xuất có công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng cho động vật có vú, kể cả người.

Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 theo sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I để tự điều trị bệnh trước khi bắt đầu có triệu chứng, nhưng cũng để ức chế hoặc loại bỏ triệu chứng bệnh. Trong quản lý bệnh, liều dự phòng hoặc điều trị của một thành phần hoạt tính cụ thể sẽ khác nhau tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng của bệnh, và đường sử dụng thành phần hoạt tính. Liều lượng và tần suất dùng thuốc sẽ khác nhau tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng lựa chọn một chế độ liều lượng phù hợp với những yếu tố trên. Ngoài ra, phương pháp để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân có hoạt tính bổ sung hữu ích để điều trị bệnh cùng với hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I, trong đó tác nhân có hoạt tính bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng hoặc phụ trợ cùng với dẫn xuất có công thức hóa học I.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng dẫn xuất có công thức hóa học I ở trên, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng để sản xuất thuốc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I ở trên để sản xuất thuốc có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang, và các thành

phần dược dụng khác, và có thể được bào chế dưới dạng công thức phức hợp với các hoạt chất khác để có tác dụng hiệp đồng của các thành phần hoạt tính.

Các vấn đề được đề cập trong việc sử dụng, dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế được áp dụng như nhau miễn là chúng nhất quán với nhau.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I ở trên theo sáng chế, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể ức chế chọn lọc histon deaxetylaza 6 (HDAC6), do đó có tác dụng tốt trong phòng hoặc điều trị đối với các bệnh có liên quan đến HDAC6.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

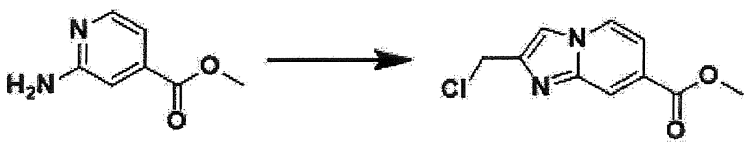
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol của sáng chế

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

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 3009, 2-(2-benzylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

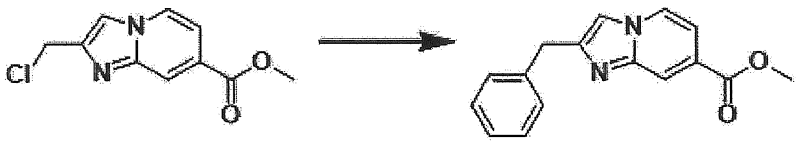
Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylat



Metyl 2-aminisonicotinat (1,000 g, 6,572 mmol) và 1,3-diclopropan-2-on (1,085 g, 8,544 mmol) được hòa tan trong etanol (5 ml)/1,2-dimetoxyetan (6 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và tiếp tục được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót

vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 13,5 %) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-benzylimidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylat



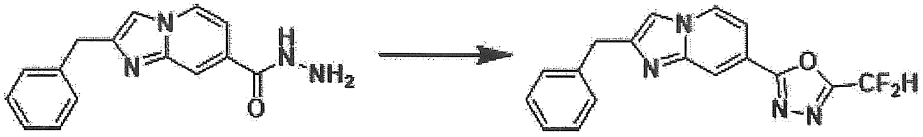
Metyl 2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylat (0,200 g, 0,890 mmol) được sản xuất ở bước 1, axit phenylboric (0,217 g, 1,781 mmol), bis(triphenyl)phosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,062 g, 0,089 mmol), và kali cacbonat (0,369 g, 2,671 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 105°C trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,076 g, 32,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 2-benzylimidazo[1,2-a]pyridin-7-carbohydrazua



Metyl 2-benzylimidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylat (0,075 g, 0,282 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,068 ml, 1,408 mmol) được hòa tan trong etanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 98,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 3009



2-Benzylimidazo[1,2-a]pyridin-7-carbohydrazua (0,065 g, 0,244 mmol) được sản xuất ở bước 3 và imidazol (0,050 g, 0,732 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml), và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,152 ml, 1,220 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng và được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 60 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 37,7 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 327,2 (M^+ + 1).

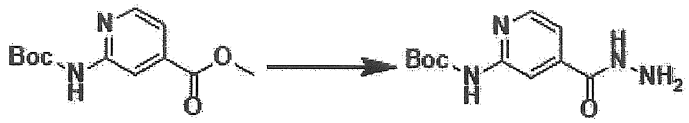
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 3585, 2-(diflometyl)-5-(2-(3-flobenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

Bước 1. Tổng hợp metyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amin)isonicotinat



Metyl 2-aminisonicotinat (20,000 g, 131,449 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (37,295 g, 170,884 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (800 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 16 giờ, tiếp đó nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (26,000 g, 78,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl (4-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)carbamat



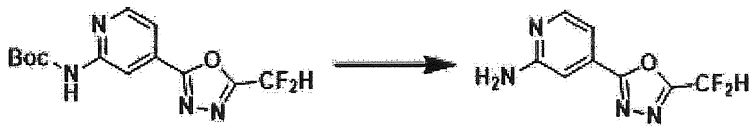
Metyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amin)isonicotinat (26,000 g, 103,064 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (100,182 ml, 2,061 mol) được hòa tan trong metanol (800 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Metanol (500 ml) được bổ sung để thu được sản phẩm, sau đó được lọc qua màng lọc dẻo để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (25,000 g, 96,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

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



Tert-butyl (4-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)carbamat (20,000 g, 79,280 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (55,250 ml, 396,401 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (600 ml), và anhydrit 2,2-difloaxetic (49,281 ml, 396,401 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng và được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (40 ml) và hexan (200 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc, được tạo huyền phù, và được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn thu được được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (11,500 g, 46,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

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



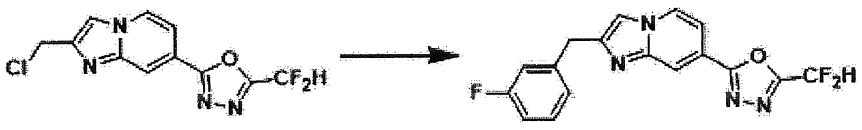
Tert-butyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)carbamat (11,500 g, 36,826 mmol) được sản xuất ở bước 3 được hòa tan trong diclometan (300 ml), và axit trifloaxetic (28,199 ml, 368,259 mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (150 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc và được tạo huyền phù, sau đó được lọc để thu được chất rắn. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (7,500 g, 96,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp 2-(2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-amin (7,500 g, 35,351 mmol) được sản xuất ở bước 4, 1,3-dicloropropan-2-on (6,732 g, 53,026 mmol), và natri hydro cacbonat (14,848 g, 176,753 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (250 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ, tiếp đó nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10% đến 90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,000 g, 69,6%) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 3585



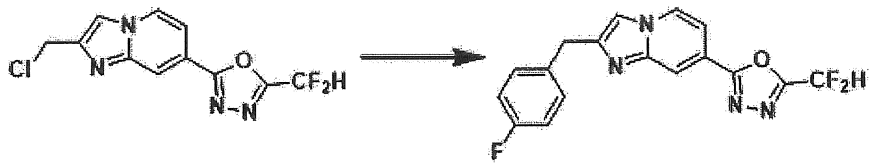
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5, axit (3-flophenyl)boric (0,049 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được

hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 38,0 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,19 (m, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,00-6,70 (m, 3H), 4,13 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 345,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 3586, 2-(diflometyl)-5-(2-(4-flobenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

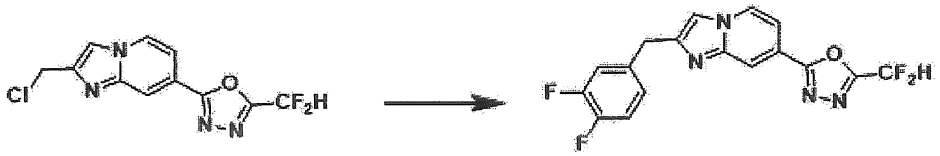


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-flophenyl)boric (0,049 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 49,6 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,10-6,81 (m, 3H), 4,20 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 346,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 3587, 2-(2-(3,4-diflobenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

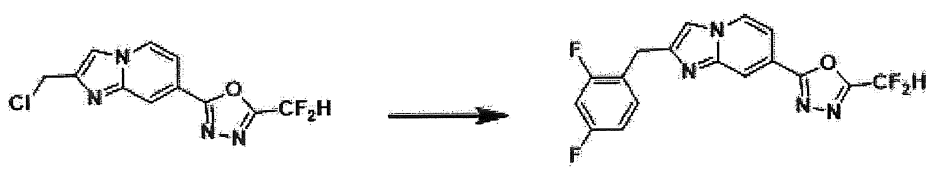


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (3,4-diflophenyl)boric (0,055 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 51,9 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38-8,29 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21-6,81 (m, 4H), 4,19 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 364,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 3588, 2-(2-(2,4-diflobenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (2,4-diflophenyl)boric (0,055 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước

(1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 48,7 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,7, 8,3, 6,4 Hz, 1H), 7,11-6,80 (m, 3H), 4,22 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 364,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 3589, 2-(diflometyl)-5-(2-(4-metylbenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit p-tolylboric (0,048 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 46,8 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39-8,28 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 341,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất **3590**, 2-(diflometyl)-5-(2-(4-mehtylbenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

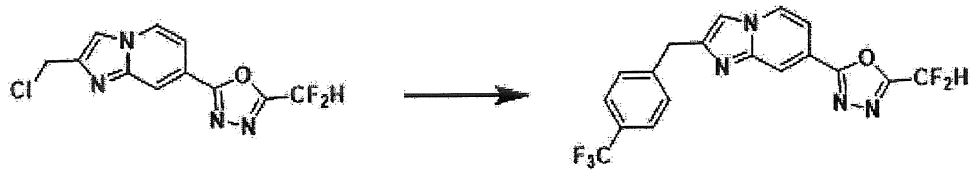


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-metoxyphenyl)boric (0,053 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 24,0 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29-8,16 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,3 Hz, 3H), 7,00-6,71 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 356,9 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất **3591**, 2-(diflometyl)-5-(2-(4-triflometyl)benzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



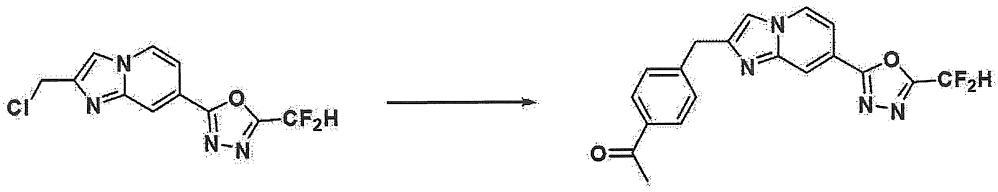
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-(triflometyl)phenyl)boric (0,067 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g,

0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 41,9 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,27 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 394,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất **3592**, 1-(4-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)phenyl)etan-1-on



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-axetylphenyl)boric (0,058 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 32,5 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,70 (ddd, J = 12,0, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,62 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 369,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất **3593**, 2-(2-(4-clobenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

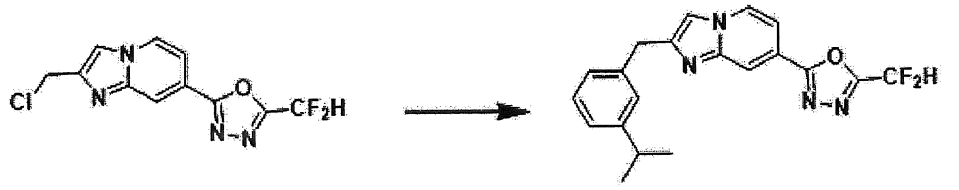


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-flophenyl)boric (0,055 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 18,9 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 362,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất **3594**, 2-(diflometyl)-5-(2-(3-isopropylbenzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



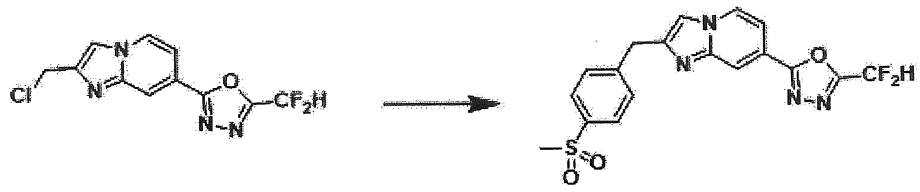
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (3-isopropylphenyl)boric (0,058 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước

(1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 49,5 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,92 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 370,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất **3595,** 2-(diflometyl)-5-(2-(4-(metylsulfonyl)benzyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

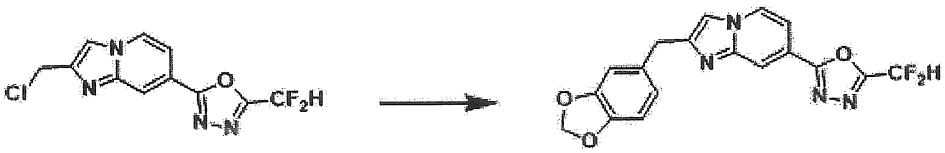


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, axit (4-(metylsulfonyl)phenyl)boric (0,070 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0 % đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 46,5 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,56 (td, J = 6,6, 1,8 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,06 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 405,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất **3596**, 2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

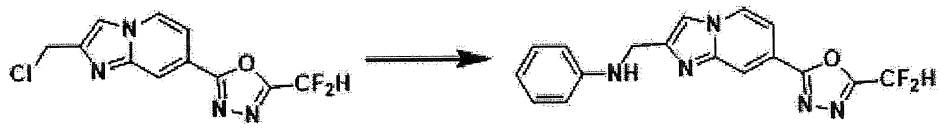


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, benzo[d][1,3]dioxol-5-ylboric axit (0,058 g, 0,351 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol), và kali cacbonat (0,073 g, 0,527 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0 % đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 63,0 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10-6,77 (m, 4H), 5,96 (s, 2H), 4,15 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 372,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất **3668**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin



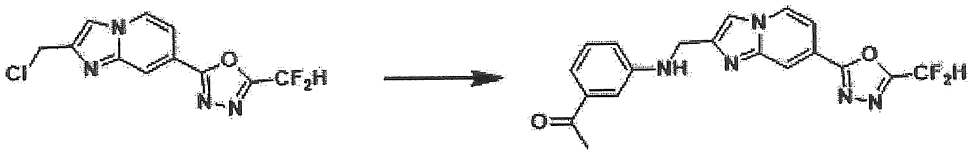
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, anilin (0,024 ml, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau

đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 83,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 3H), 4,62 (d, J = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 342,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất **3669**, 1-(3-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)amin)phenyl)etan-1-on

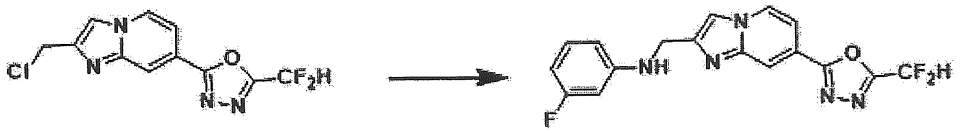


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, m-toluidin (0,036 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 59,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38-8,29 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,11-6,82 (m, 2H), 4,68-4,64 (m, 2H), 2,59 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 385,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất **3670**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-floanilin

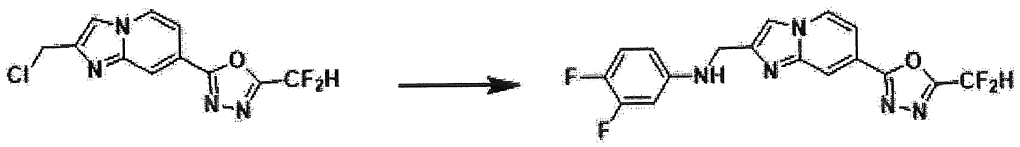


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 3-floanilin (0,036 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 59,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,18-6,76 (m, 2H), 6,54-6,32 (m, 3H), 4,59 (d, J = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 360,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất **3671**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3,4-difloanilin



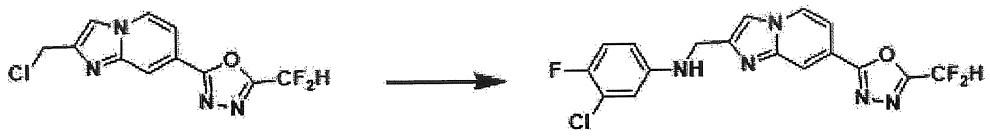
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 3,4-difloanilin (0,029 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 38,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,11-6,80 (m, 2H), 6,52 (ddd, J = 12,5, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 6,42 (ddd, J = 8,9, 3,2, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 378,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất **3672**, 3-clo-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-floanilin

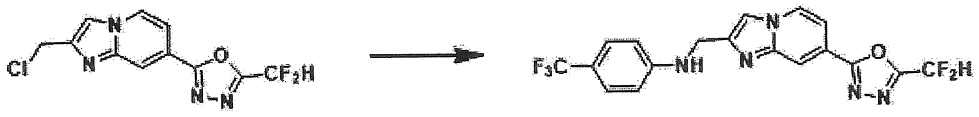


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 3-clo-4-floanilin (0,038 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 59,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,10-6,80 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,9, 3,8, 2,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 396,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất **3673**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)anilin



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 4-(triflometyl)anilin (0,042 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 40,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 6,97 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 411,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất **3674**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(metylsulfonyl)anilin



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 4-(metylsulfonyl)anilin (0,045 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 46,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 420,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất **3675,** *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)pyridin-3-amin



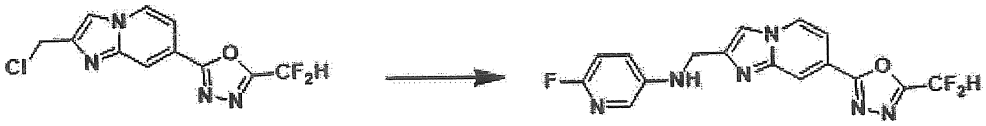
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, pyridin-3-amin (0,025 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0% đến

10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 61,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,17-6,82 (m, 3H), 4,62 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 343,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất **3676,** *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-6-flopyridin-3-amin

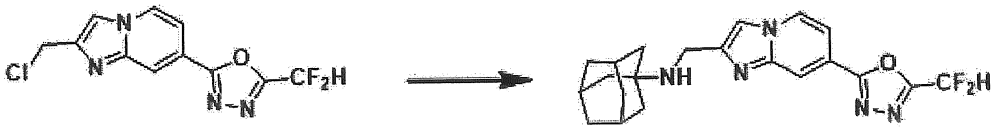


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 6-flopyridin-3-amin (0,030 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 52,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dt, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,8, 6,7, 3,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,7, 3,4, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 362,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất **3677,** (3s,5s,7s)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)adamantan-1-amin



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, (3s,5s,7s)-adamantan-1-amin (0,040 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được bổ sung vào *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 25 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 32,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (p, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,84 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 1,70 (q, *J* = 12,8 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 399,8 (M^+ + 1).

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất **3678**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)xyclohexanamin



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, xyclohexanamin (0,026 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy

ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 25 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 39,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,61 (tt, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,39-1,13 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 347,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất **3679**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-metylanilin

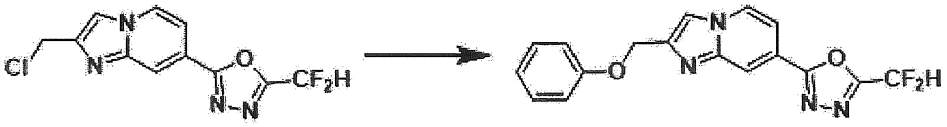


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, m-toluidin (0,028 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 51,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (p, J = 0,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,14-6,77 (m, 2H), 6,63-6,50 (m, 3H), 4,60 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 356,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất **3719**, 2-(diflometyl)-5-(2-(phenoxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, phenol (0,019 ml, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 66,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,12-6,81 (m, 4H), 5,39-5,35 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 342,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất **3720**, 2-(diflometyl)-5-(2-((m-tolyloxy)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

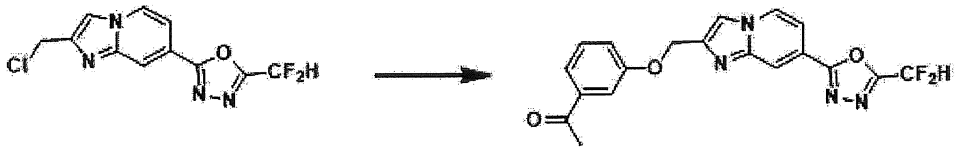


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, m-cresol (0,023 g, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 73,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12-6,78 (m, 4H), 5,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 356,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất **3721**, 1-(3-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metoxy)phenyl)etan-1-on



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 1-(3-hydroxyphenyl)etan-1-on (0,029 g, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 18,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,05-6,74 (m, 3H), 5,33 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 384,8 (M^+ + 1).

Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất **3722**, 2-(diflometyl)-5-(2-((3-flophenoxy)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol

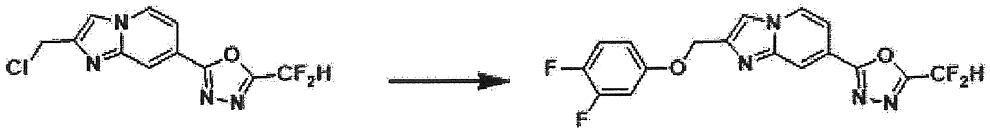


2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 3-flophenol (0,024 g, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 71,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11-6,68 (m, 4H), 5,35 (d, J = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 360,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất **3723**, 2-(diflometyl)-5-(2-((3,4-diflophenoxy)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 3,4-diflophenol (0,027 g, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 60,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,15-6,73 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 378,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất **3724**, 2-(diflometyl)-5-(2-((4-(triflometyl)phenoxy)metyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,141 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, 4-(triflometyl)phenol (0,034 g, 0,211 mmol), và kali cacbonat (0,039 g, 0,281 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 88,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 10,9, 8,1, 1,3 Hz, 3H), 7,08-6,71 (m, 3H), 5,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 410,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất **3725**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-metylanilin



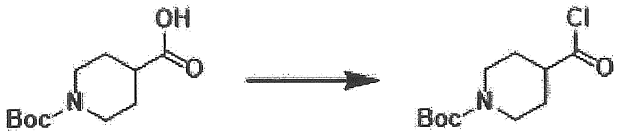
2-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,176 mmol) được sản xuất ở bước 5 của Ví dụ 2, *N*-metylanilin (0,028 g, 0,263 mmol), kali cacbonat (0,036 g, 0,263 mmol), và kali iotua (0,015 g, 0,088 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; hexan/etyl axetat = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 81,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dt, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,10-6,75 (m, 4H), 4,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 355,7 (M^+ + 1).

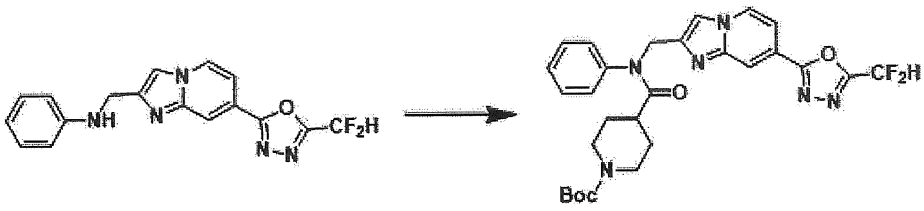
Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất **3782**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(clocarbonyl)piperidin-1-carboxylat



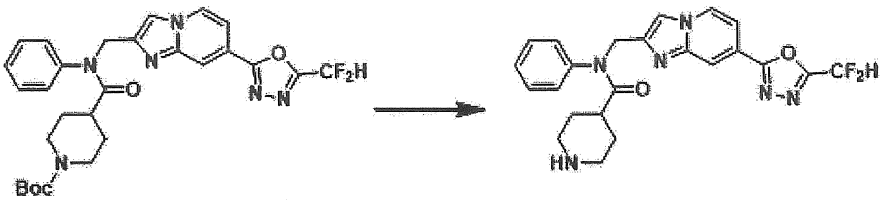
Axit 1-(Tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (0,200 g, 0,872 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và oxalyl clorua (dung dịch 2,00 M, 0,567 ml, 1,134 mmol) và *N*,*N*-dimetylformamit (0,007 ml, 0,087 mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, hợp chất mong muốn (0,216 g, 100,0 %) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat



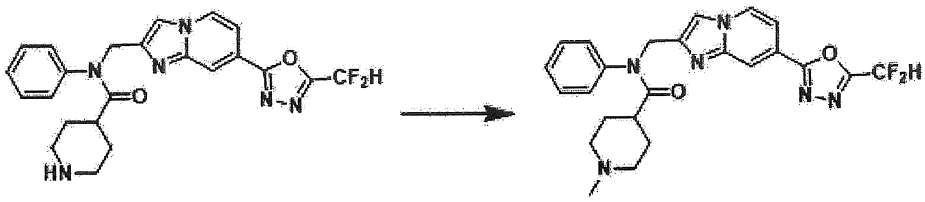
Cho vào dung dịch trong đó *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin (0,200 g, 0,586 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 14 được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở 0°C, tert-butyl 4-(clocarbonyl)piperidin-1-carboxylat (0,189 g, 0,762 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,245 ml, 1,758 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 61,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit



Tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (0,120 g, 0,217 mmol) được sản xuất ở bước 2 và axit trifloaxetic (0,333 ml, 4,343 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (0,098 g, 99,7%) thu được dưới dạng gel màu nâu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 3782



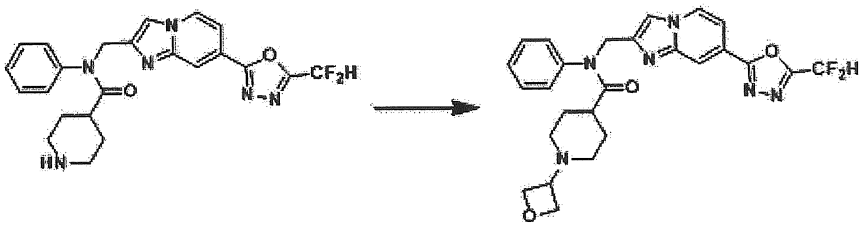
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,111 mmol) được sản xuất ở bước 3, formaldehit (0,007 g, 0,221 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,111 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,332 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 73,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H),

6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 1,93 (q, J = 11,6, 11,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 468,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất **3783**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit



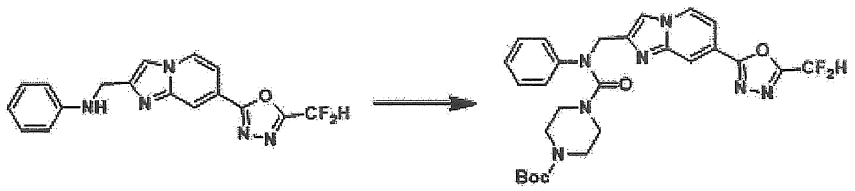
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,111 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, oxetan-3-on (0,016 g, 0,221 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,111 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,332 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 74,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,59 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,25 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,92 (q, J = 11,8, 11,2 Hz, 2H), 1,67 (s, 4H);

LRMS (ES) m/z 508,9 (M^+ + 1).

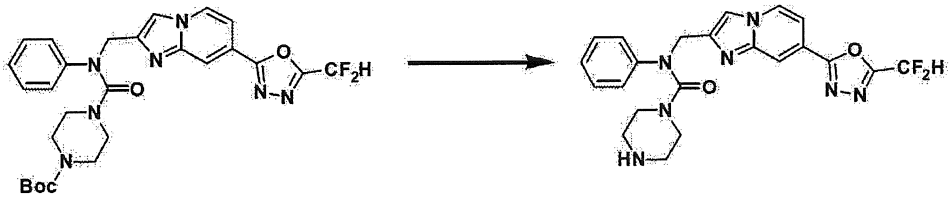
Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất **3784**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin (0,200 g, 0,586 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 14, triphosgen (0,174 g, 0,586 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,510 ml, 2,930 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Tiếp đó, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,142 g, 0,762 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 49,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit



Tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat (0,100 g, 0,181 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (15 ml), và axit trifloaxetic (0,277 ml, 3,613 mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, tiếp đó được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ. Sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp, hợp chất mong muốn (0,099 g, 96,6 %) thu được dưới dạng chất rắn dạng bọt xốp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 3784

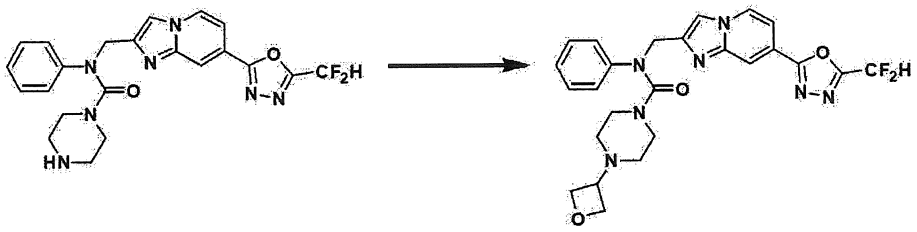


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2, paraformaldehit (0,007 g, 0,221 mmol), và axit axetic (0,006 ml, 0,110 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,331 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 58,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,29 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 468,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất **3785**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit



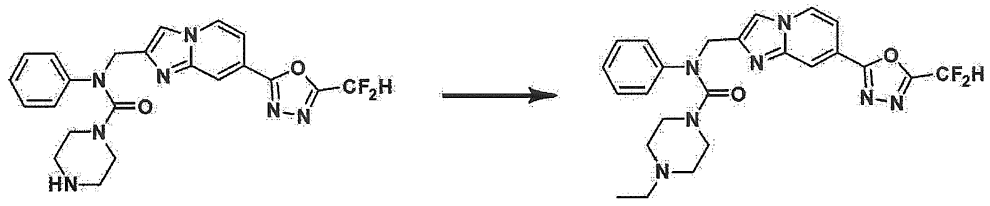
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, oxetan-3-on (0,014 ml, 0,221 mmol), và axit axetic (0,006 ml, 0,110 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,331 mmol) được bổ sung và tiếp tục

được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 49,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 2,17 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 510,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất **4033**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

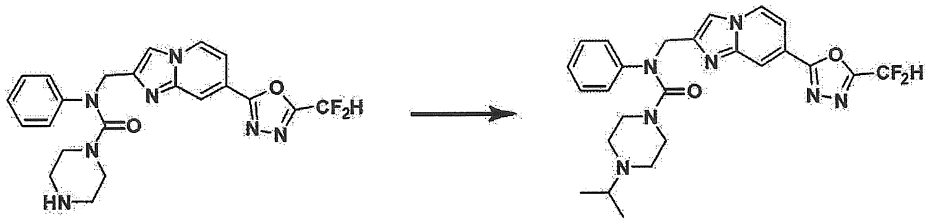


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, axetaldehit (0,019 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 25,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,13 (m, 6H), 5,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,32-3,27 (m, 4H), 2,38 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 482,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất **4034**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-isopropyl-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

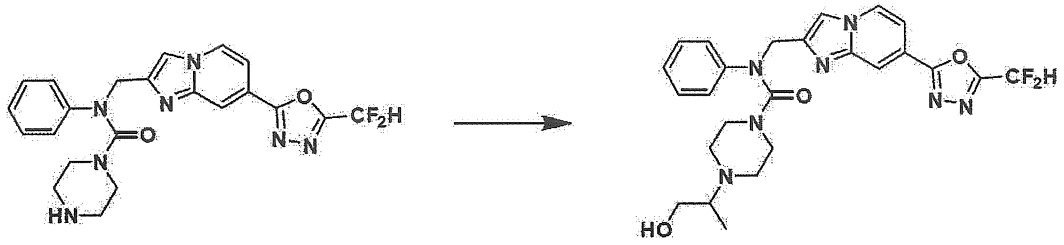


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, propan-2-on (0,013 g, 0,221 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,110 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,331 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 54,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,02 (m, 6H), 5,02 (s, 2H), 3,30 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,65 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 496,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất **4035**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(1-hydroxypropan-2-yl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

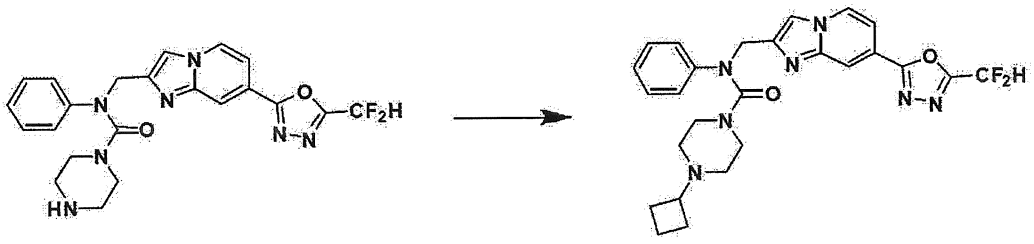


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 1-hydroxypropan-2-on (0,033 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 9,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,51 (tt, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,09 (m, 1H), 7,09-6,80 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,33 (d, *J* = 23,0 Hz, 4H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,28 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 512,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất **4036**, 4-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit



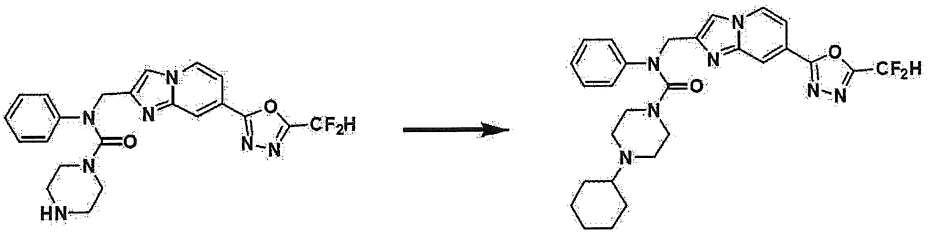
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, xyclobutanon (0,031 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri

triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 25,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (p, J = 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 6H), 5,03 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,18 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,70 (ddt, J = 12,8, 10,0, 5,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 508,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất **4037**, 4-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit



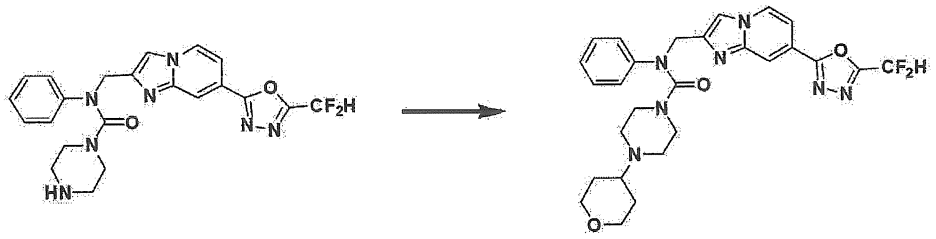
*446

N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, xyclohexanon (0,043 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 26,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41-7,09 (m, 6H), 5,04-5,01 (m, 2H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (tt, J = 11,9, 3,6 Hz, 1H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,63 (dt, J = 12,6, 3,3 Hz, 1H), 1,24 (qt, J = 12,9, 3,2 Hz, 2H), 1,19-1,07 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 536,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất **4038**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxamit

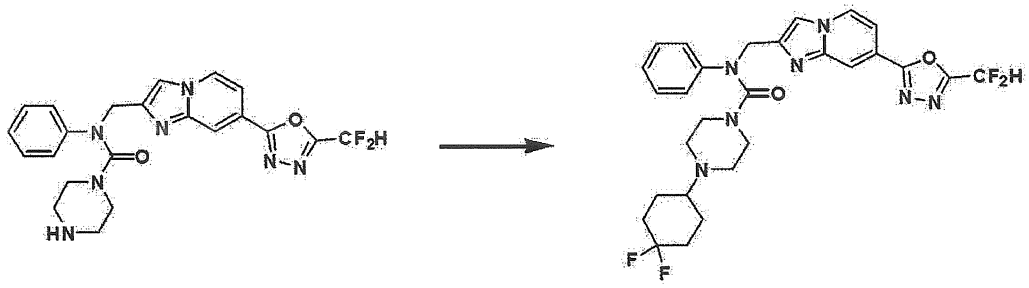


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,044 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 13,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 7,29-7,05 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 2H), 3,36 (td, J = 12,0, 1,9 Hz, 2H), 3,31-3,28 (m, 4H), 2,43 (t, J = 5,1 Hz, 5H), 1,75 (ddd, J = 12,4, 4,3, 2,1 Hz, 2H), 1,47 (qd, J = 12,2, 4,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 538,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất **4039**, 4-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit



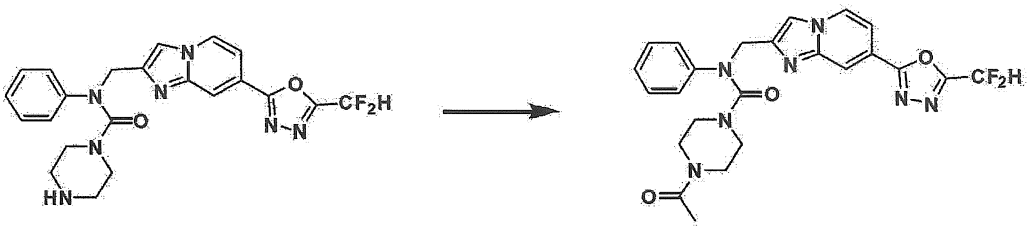
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,059 g, 0,441 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,221 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,140 g, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 27,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,47 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,25-7,00 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,47-2,27 (m, 5H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,81 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,72 (dddd, J = 30,7, 17,4, 13,1, 4,2 Hz, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 572,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất **4040**, 4-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

*461

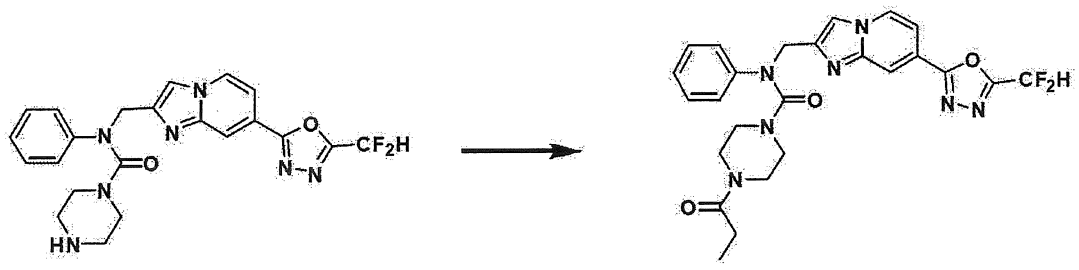


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, axetyl clorua (0,031 ml, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 16,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,30 (s, 4H), 3,23 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 496,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất **4041**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-4-propionylpiperazin-1-carboxamit



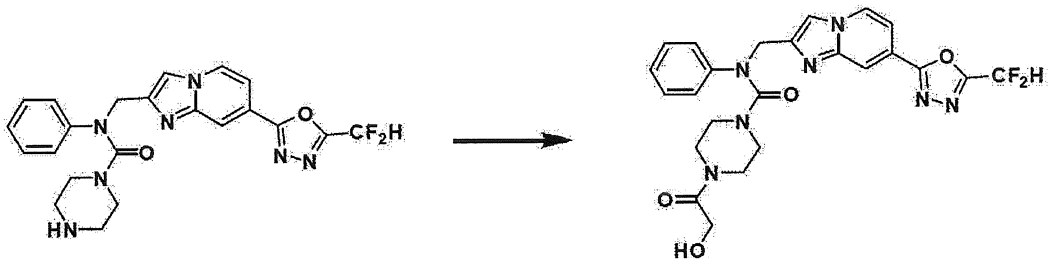
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, propionyl clorua (0,041 g, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được

hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 12,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,14 (m, 6H), 5,06-5,03 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,35 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 510,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất **4042**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(2-hydroxyaxetyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

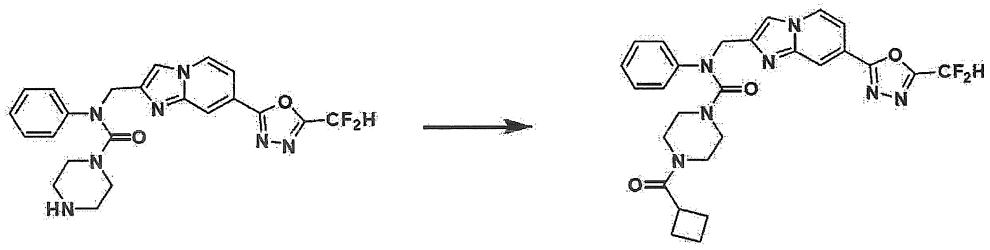


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 2-hydroxyaxetyl clorua (0,042 g, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 25,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,50 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 9,9 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 513,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất **4043**, 4-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

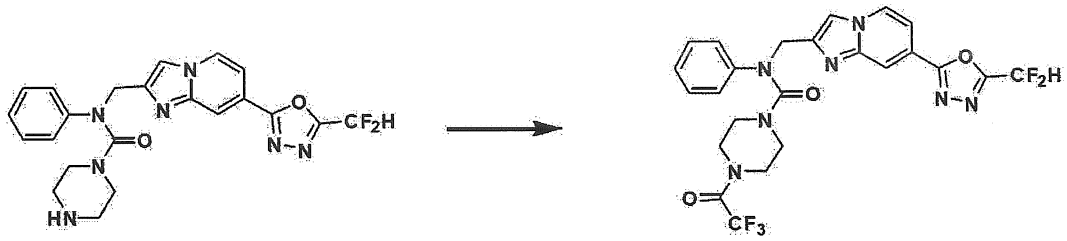


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, xyclobutancarbonyl clorua (0,052 g, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 25,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 6H), 5,06-5,03 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,14 (ddddd, J = 12,2, 11,0, 8,8, 3,7, 1,8 Hz, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H);

LRMS (ES) m/z 537,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất **4044**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)piperazin-1-carboxamit

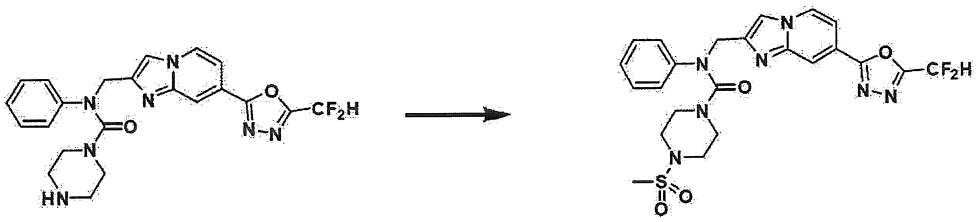


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (0,046 g, 0,221 mmol), và trietylamin (0,046 ml, 0,331 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 67,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,09 (m, 6H), 5,06 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,51 (q, J = 5,3 Hz, 4H), 3,36 (dd, J = 6,7, 4,4 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 550,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất **4045**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(metylsulfonyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

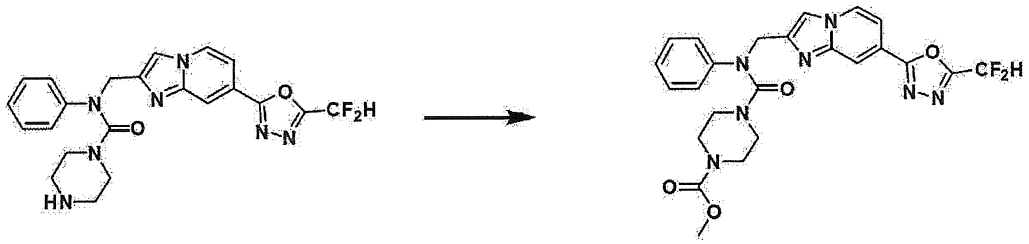


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, metansulfonyl clorua (0,017 ml, 0,221 mmol), và trietylamin (0,046 ml, 0,331 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 20,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,06 (m, 6H), 5,04 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 3,39-3,35 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 4H), 2,80 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 532,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất **4046**, metyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat

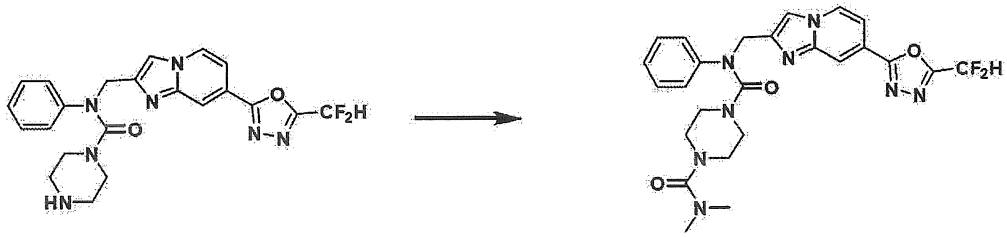


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, metyl carbocloridat (0,042 g, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 30,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,11 (m, 6H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 3,26 (dd, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 511,8 (M^+ + 1).

Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất **4047**, *N1*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N4*,*N4*-dimetyl-*N1*-phenylpiperazin-1,4-dicarboxamit

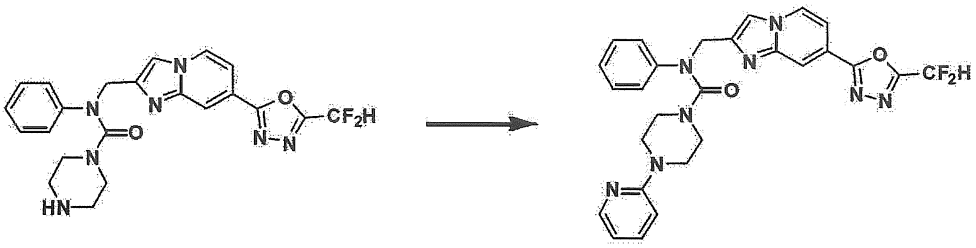


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, dimetylcarbamic clorua (0,047 g, 0,441 mmol), và trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 24,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,07 (m, 6H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,09-3,05 (m, 4H), 2,81 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 525,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất **4048**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxamit

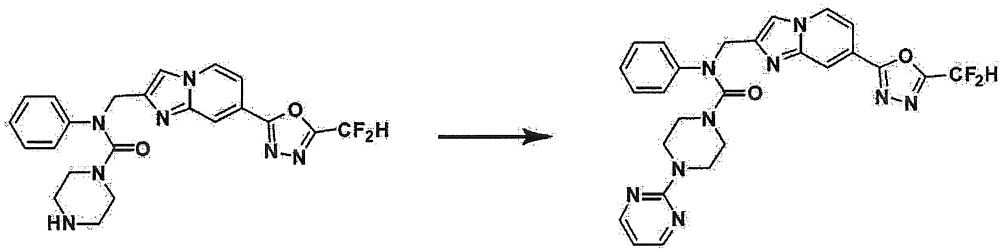


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,065 g, 0,143 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 2-clopyridin (0,033 g, 0,287 mmol), xesi cacbonat (0,093 g, 0,287 mmol), và RuPhos paladi G2 (0,006 g, 0,007 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 14,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,16 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,10 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 1,63 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 531,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất **4049**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, 2-clopyrimidin (0,051 g, 0,441 mmol), và kali cacbonat (0,061 g, 0,441 mmol) được

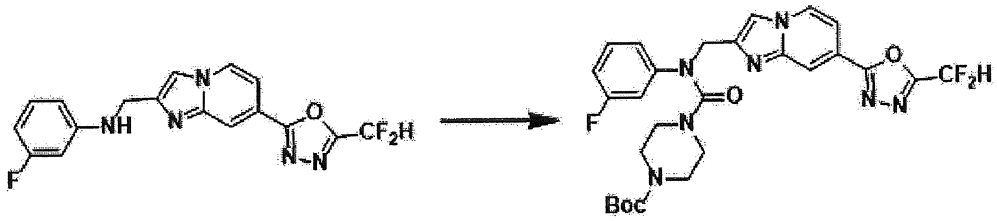
hòa tan trong axetonitril (2 ml)/*N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 12,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,40-7,08 (m, 6H), 6,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 532,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất **4083**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-carboxamit

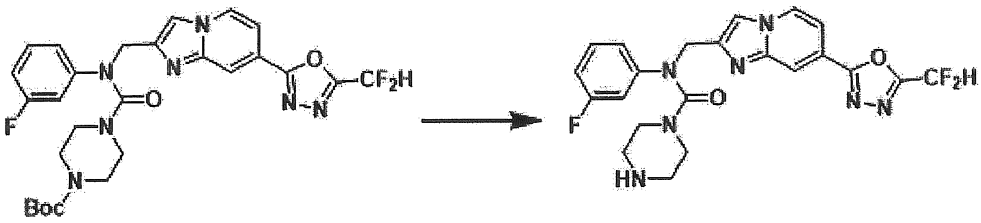
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-floanilin (0,200 g, 0,557 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 16, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,135 g, 0,724 mmol), triphosgen (0,165 g, 0,557 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,485 ml, 2,783 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g;

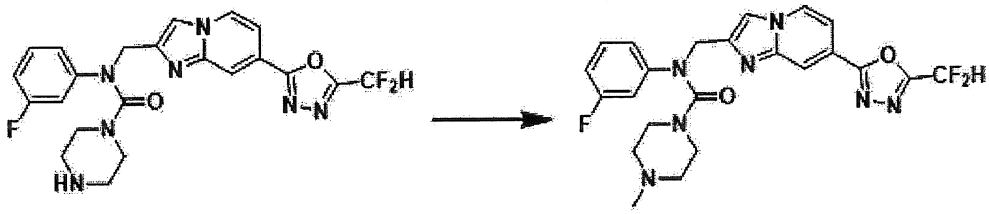
etyl axetat/hexan = 0 % đến 60 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,240 g, 75,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit



Tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat (2,000 g, 3,499 mmol) được sản xuất ở bước 1, và axit trifloaxetic (5,359 ml, 69,984 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (1,650 g, 100,0 %) thu được dưới dạng gel màu nâu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 4083



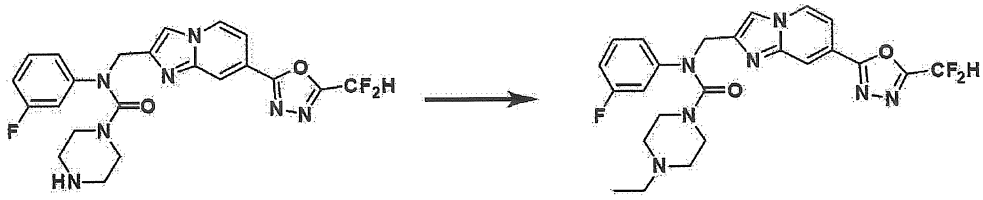
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2, formaldehit (0,010 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20

x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 21,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,90 (tdd, J = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,31 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 486,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất **4084**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit

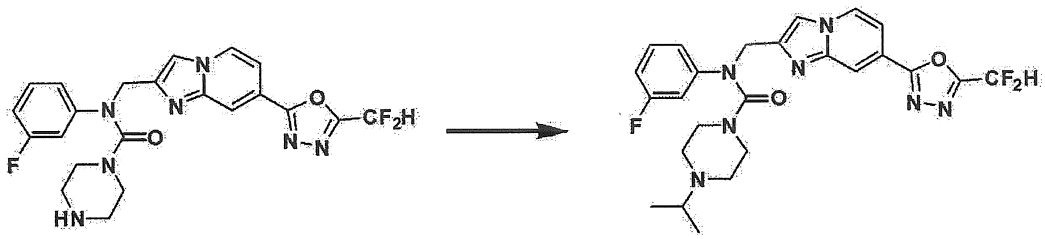


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, axetaldehit (0,015 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 26,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,90 (tdd, J = 8,4, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,33 (dd, J = 3,6, 2,0 Hz, 4H), 2,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 500,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất **4085**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-isopropylpiperazin-1-carboxamit

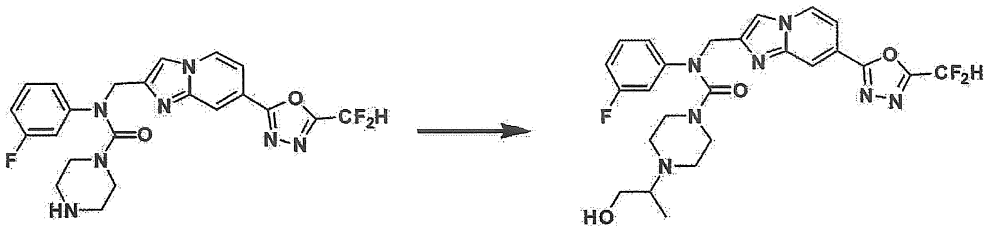


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, propan-2-on (0,020 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 27,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,90 (tdd, J = 8,4, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,65 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 514,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất **4086**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(1-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-carboxamit

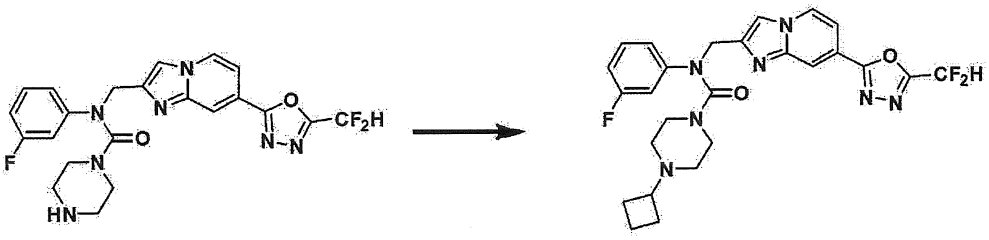


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 1-hydroxypropan-2-on (0,025 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 24,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,53 (dd, *J* = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,65 (td, *J* = 6,8, 5,7 Hz, 1H), 2,50 (ddd, *J* = 10,6, 6,3, 3,8 Hz, 2H), 2,43 (ddd, *J* = 10,9, 6,3, 4,2 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 530,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất **4087**, 4-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit

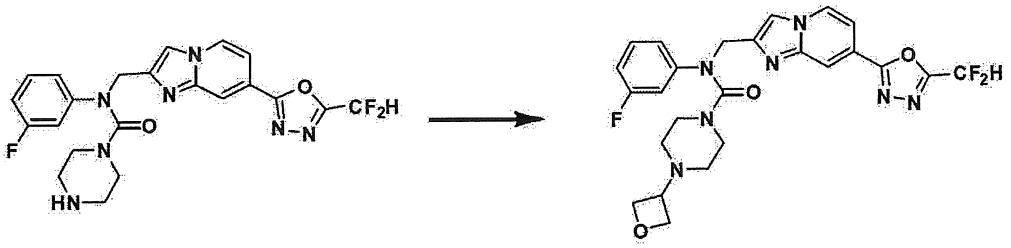


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, xyclobutanon (0,024 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 28,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,55 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,74 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,71 (dtd, *J* = 15,6, 10,8, 10,3, 8,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 526,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 59: Tổng hợp hợp chất **4088**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-carboxamit



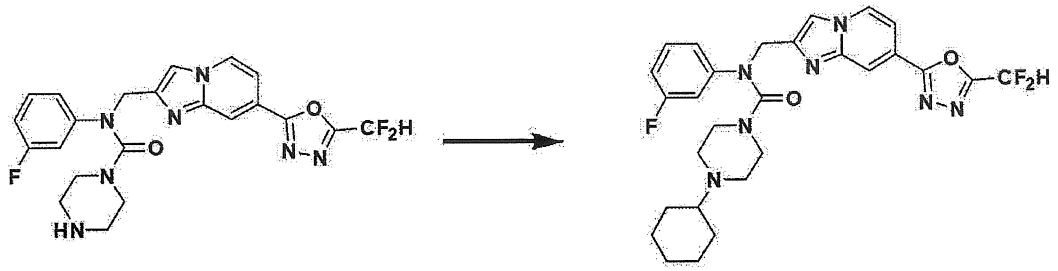
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, oxetan-3-on (0,024 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng

diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 21,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,54 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, H), 6,88 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,24 (s, 4H);

LRMS (ES) m/z 529,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 60: Tổng hợp hợp chất **4089**, 4-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit



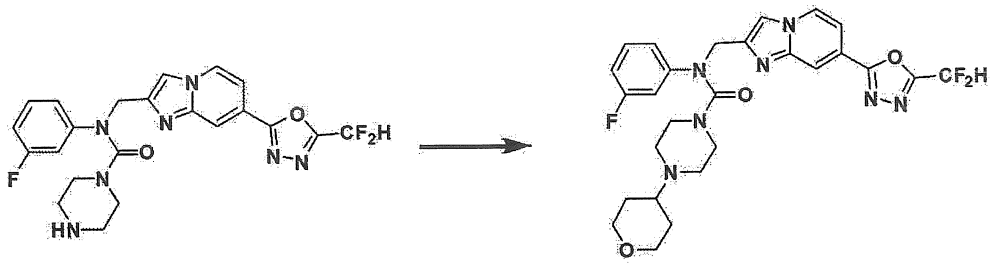
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, xyclohexanon (0,033 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 19,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,54 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* =

51,6 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,87 (ddd, J = 9,5, 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,28 (s, 1H), 1,84 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,64 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,24 (ddd, J = 16,0, 11,2, 3,2 Hz, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11 (dt, J = 12,9, 3,6 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 554,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 61: Tổng hợp hợp chất **4090**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxamit

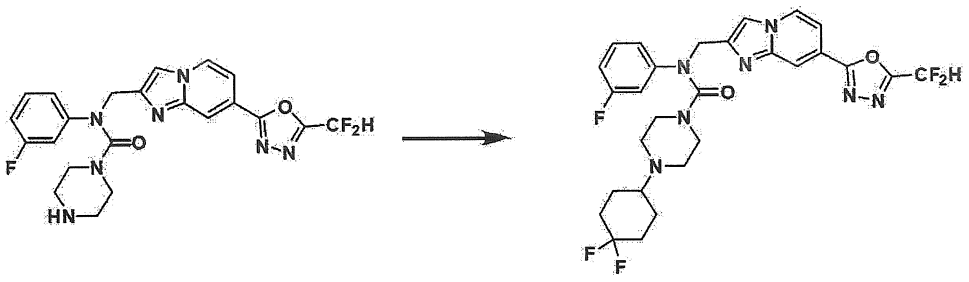


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,034 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 29,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,53 (dt, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (tt, J = 51,7, 2,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 6,87 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 7H), 2,48 (s, 4H), 1,77 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,50 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 556,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 62: Tổng hợp hợp chất **4091**, 4-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit

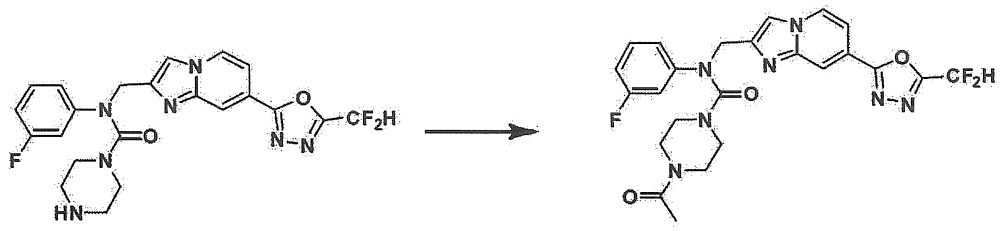


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,046 g, 0,339 mmol), axit axetic (0,010 ml, 0,170 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,108 g, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 30,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09-6,78 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,76 (dt, J = 12,3, 6,3 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 590,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 63: Tổng hợp hợp chất **4092**, 4-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit

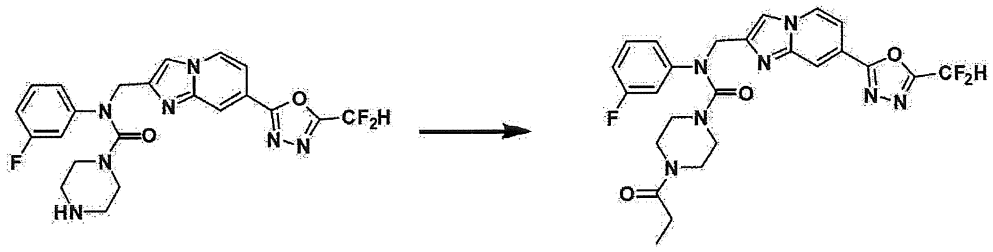


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, axetyl clorua (0,024 ml, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 42,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,13-6,79 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,47 (dd, *J* = 6,6, 4,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 514,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 64: Tổng hợp hợp chất **4093**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-propionylpiperazin-1-carboxamit



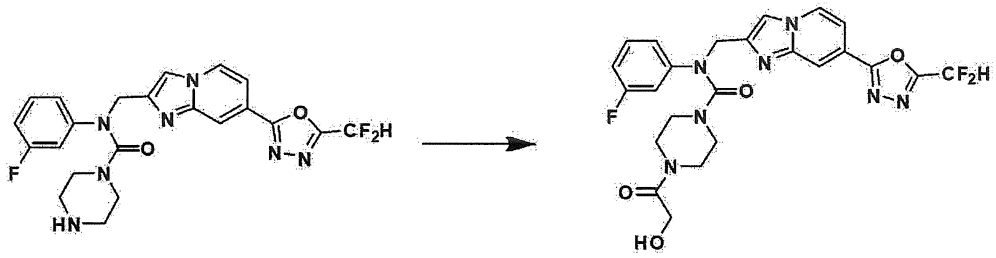
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, propionyl clorua (0,031 g, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào

hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 34,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,91 (tdd, *J* = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,35-3,34 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,37 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 528,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 65: Tổng hợp hợp chất **4094**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-carboxamit

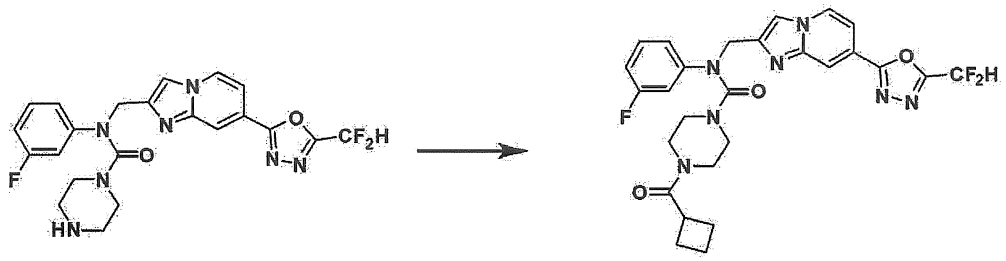


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 2-hydroxyaxetyl clorua (0,032 g, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 15,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92 (tdd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 530,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 66: Tổng hợp hợp chất **4095**, 4-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, xyclobutancarbonyl clorua (0,040 g, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 28,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92 (tdd, *J* = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,37 (td, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H);

LRMS (ES) m/z 553,9 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 67: Tổng hợp hợp chất **4096**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(2,2,2-trifloaxetyl)piperazin-1-carboxamit

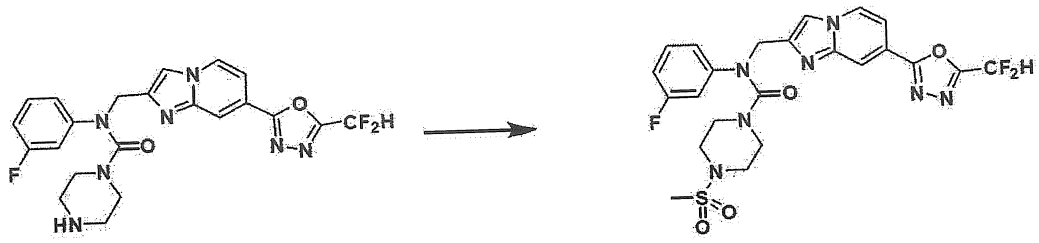


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (0,044 g, 0,212 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,318 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 63,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,42-6,86 (m, 5H), 5,07 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 5,0 Hz, 4H), 3,38 (td, J = 7,2, 6,2, 4,0 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 568,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 68: Tổng hợp hợp chất **4097**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(metylsulfonyl)piperazin-1-carboxamit

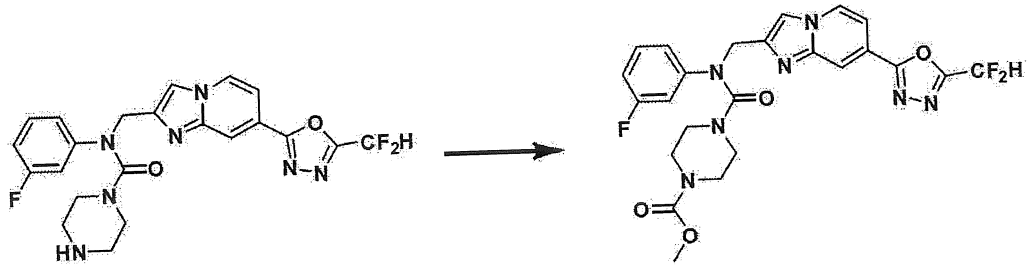


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, metansulfonyl clorua (0,016 ml, 0,212 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,318 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 25,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,60 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-6,87 (m, 5H), 5,06 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,13-3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 550,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 69: Tổng hợp hợp chất **4098**, metyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat



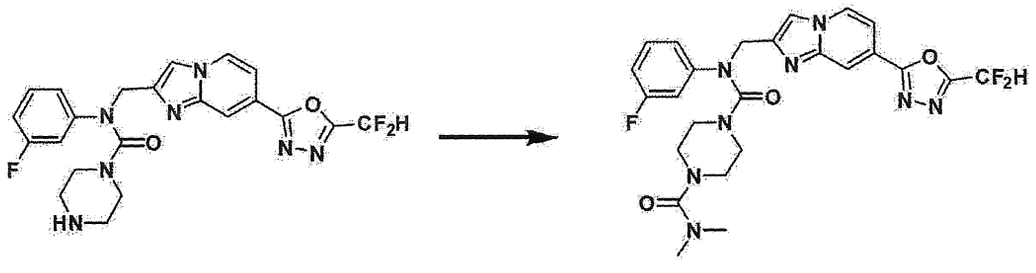
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, metyl carbocloridat (0,032 g, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509

mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 35,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,55 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 4H), 3,28 (dd, *J* = 6,6, 3,7 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 531,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 70: Tổng hợp hợp chất **4099**, *N1*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N1*-(3-flophenyl)-*N4*,*N4*-dimetylpiperazin-1,4-dicarboxamit

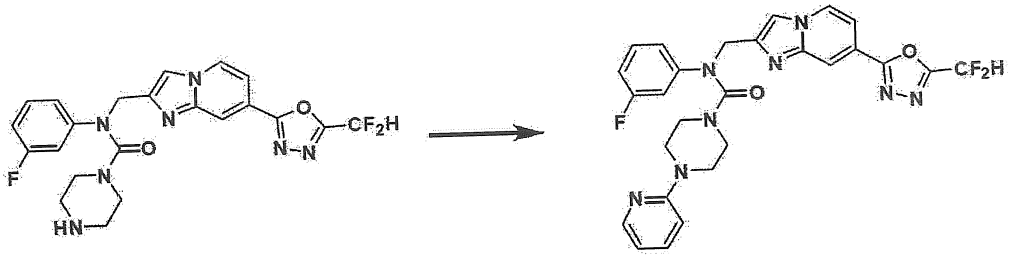


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, dimetylcarbamic clorua (0,036 g, 0,339 mmol), và trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 19,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,58-8,55 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,89 (tdd, J = 8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,82 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 542,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 71: Tổng hợp hợp chất **4100**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxamit

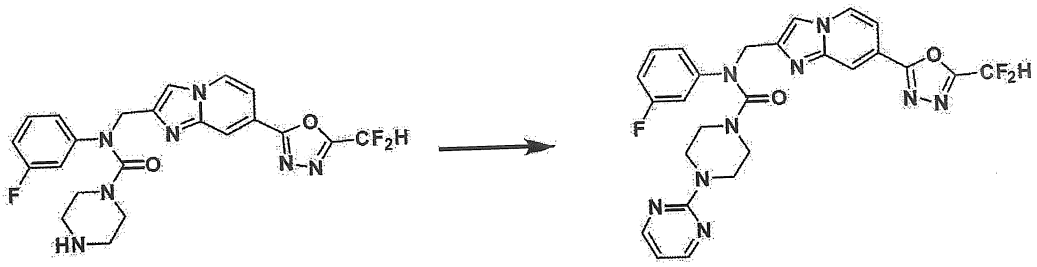


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,066 g, 0,140 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 2-clopyridin (0,032 g, 0,280 mmol), xesi cacbonat (0,091 g, 0,280 mmol), và RuPhos paladi G2 (0,005 g, 0,007 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 18,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,42 (ddt, J = 10,9, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (d, J = 57,6 Hz, 6H), 1,80-1,56 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 549,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 72: Tổng hợp hợp chất **4101**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxamit

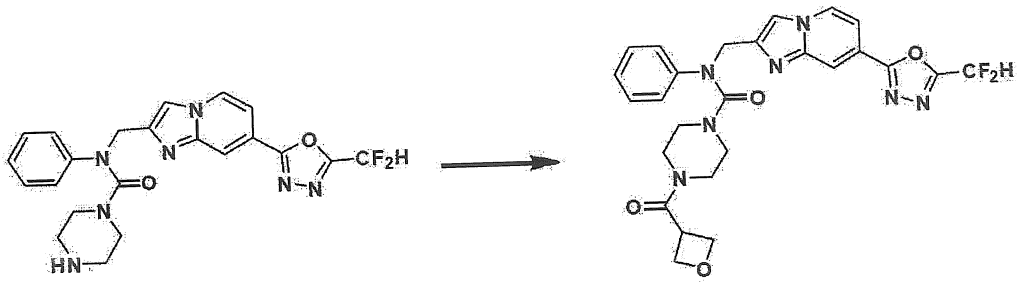


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,080 g, 0,170 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 2-clopyrimidin (0,039 g, 0,339 mmol), và kali cacbonat (0,047 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml)/*N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 16,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,50 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 8,1, 6,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 51,7, 2,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,87 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 550,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 73: Tổng hợp hợp chất **4102**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-carbonyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit

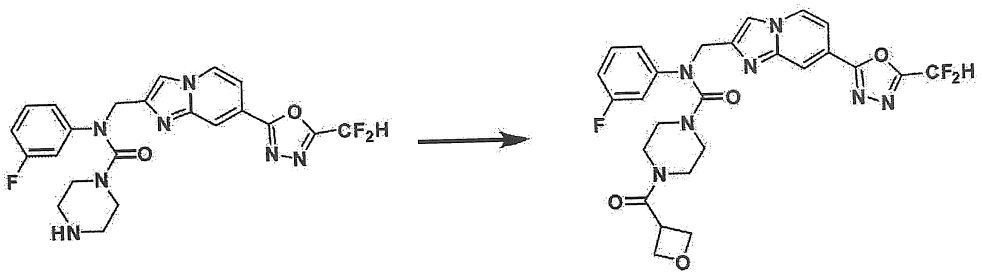


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 35, axit oxetan-3-carboxylic (0,023 g, 0,221 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,050 g, 0,132 mmol), và trietylamin (0,043 ml, 0,331 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 25,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 8,24 (dt, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (tt, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 4,85 (dd, *J* = 7,1, 5,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 3,44 (dt, *J* = 10,2, 5,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (ddt, *J* = 10,3, 7,4, 3,5 Hz, 4H), 3,01 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 538,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 74: Tổng hợp hợp chất **4103**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-carbonyl)piperazin-1-carboxamit

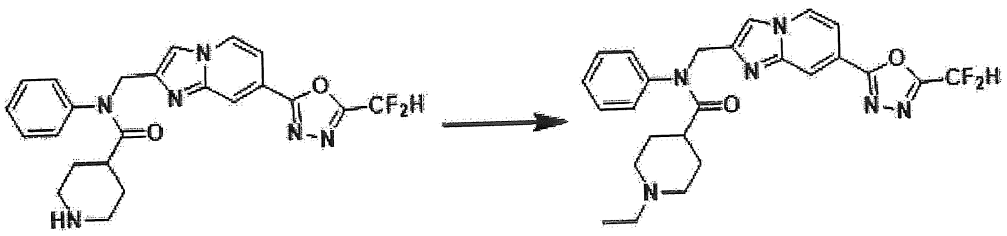


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, axit oxetan-3-carboxylic (0,022 g, 0,212 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,048 g, 0,127 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,318 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 40,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,5, 0,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (tdd, J = 8,5, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,11-6,79 (m, 4H), 5,07 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,87 (dd, J = 7,1, 5,9 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 3,48 (dt, J = 10,5, 5,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,31-3,16 (m, 4H), 3,05 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,06 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 556,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất **4115**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

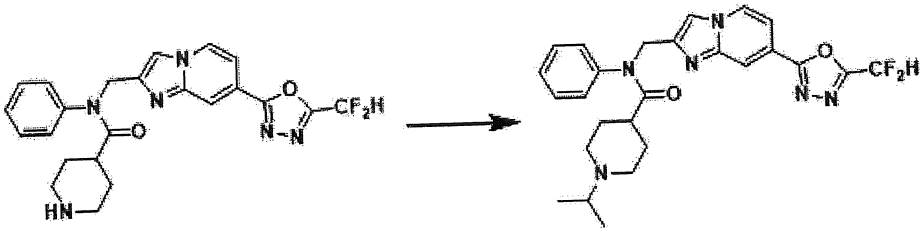


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, axetaldehit (0,010 ml, 0,177 mmol), và axit axetic (0,005 ml, 0,088 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,056 g, 0,265 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,003 g, 7,8 %) dưới dạng gel màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,97 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 1,80 (s, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,15 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 481,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 76: Tổng hợp hợp chất **4116**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-isopropyl-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit



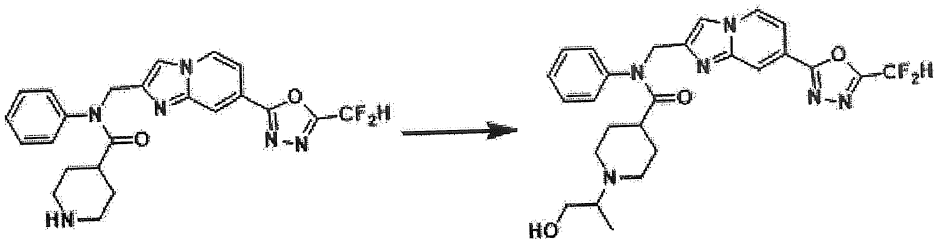
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,024 g, 0,053 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, propan-2-on (0,006 g, 0,106 mmol), và axit axetic (0,003 ml, 0,053 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,034 g, 0,159 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo

để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,006 g, 22,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,40 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 495,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 77: Tổng hợp hợp chất **4117**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-hydroxypropan-2-yl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit



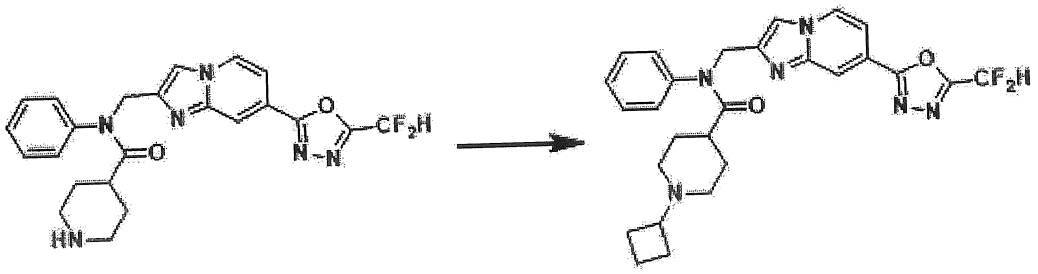
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, 1-hydroxypropan-2-on (0,012 m, 0,177 mmol), axit axetic (0,005 ml, 0,088 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,056 g, 0,265 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,009 g, 19,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 5,8, 8,3 Hz, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, J

= 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 8,6, 12,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,50 (d, *J* = 26,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 510,55 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 78: Tổng hợp hợp chất **4118**, 1-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

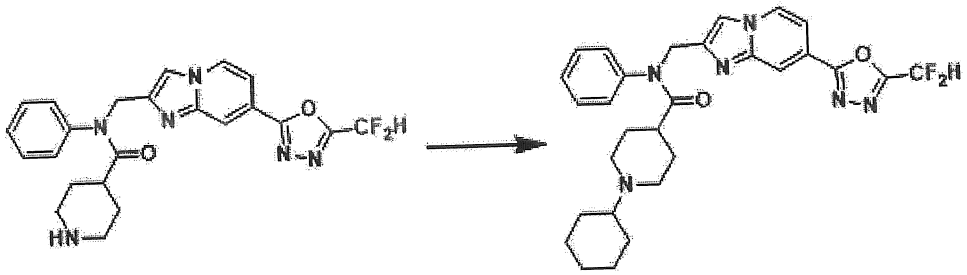


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, xyclobutanon (0,013 ml, 0,177 mmol), và axit axetic (0,005 ml, 0,088 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,056 g, 0,265 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 27,2 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 5,8, 8,3 Hz, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 8,6, 12,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,50 (d, *J* = 26,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 507,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 79: Tổng hợp hợp chất **4119**, 1-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

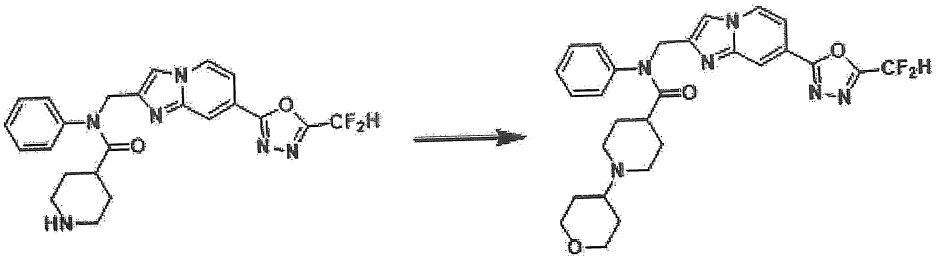


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, xyclohexanon (0,018 ml, 0,177 mmol), và axit axetic (0,005 ml, 0,088 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, natri triaxetoxybohydrua (0,056 g, 0,265 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,004 g, 7,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,31-7,15 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 12,7, 22,7 Hz, 3H), 2,11-1,81 (m, 8H), 1,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,41-1,31 (m, 5H), 1,20 (dd, J = 11,7, 23,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 535,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 80: Tổng hợp hợp chất **4120**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit

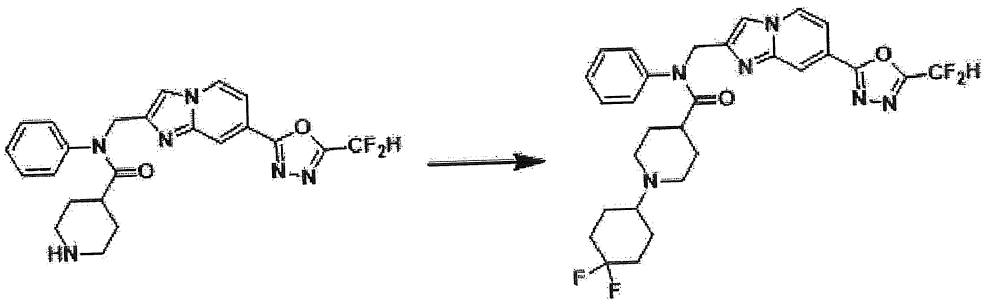


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,111 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,020 ml, 0,221 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,111 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,070 g, 0,332 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 20,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,28 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 2H), 3,34 (td, J = 2,0, 11,8 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,34 (d, J = 64,4 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 14,6 Hz, 4H), 1,76-1,48 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 537,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 81: Tổng hợp hợp chất **4121**, 1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

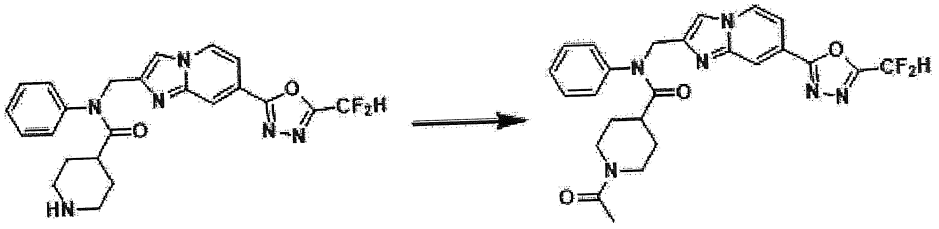


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,024 g, 0,177 mmol), axit axetic (0,005 ml, 0,088 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,056 g, 0,265 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 28,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,93 (dt, J = 3,5, 7,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,41-1,51 (m, 15H);

LRMS (ES) m/z 571,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 82: Tổng hợp hợp chất **4122**, 1-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

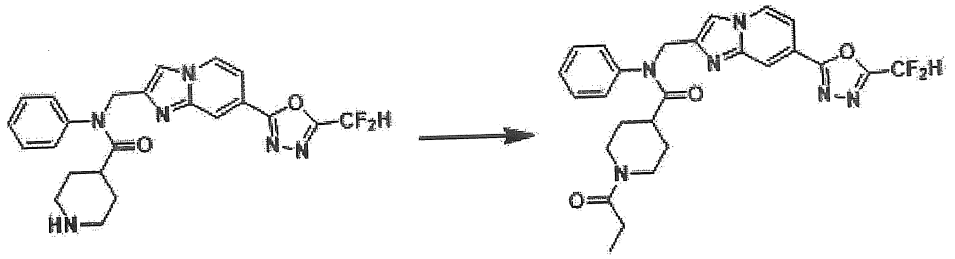


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, axetyl clorua (0,031 ml, 0,181 mmol), và trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 26,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (dq, J = 7,0, 13,7 Hz, 3H), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,14-4,95 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 14,2, 49,2 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 494,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 83: Tổng hợp hợp chất **4123**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-propionylpiperidin-4-carboxamit

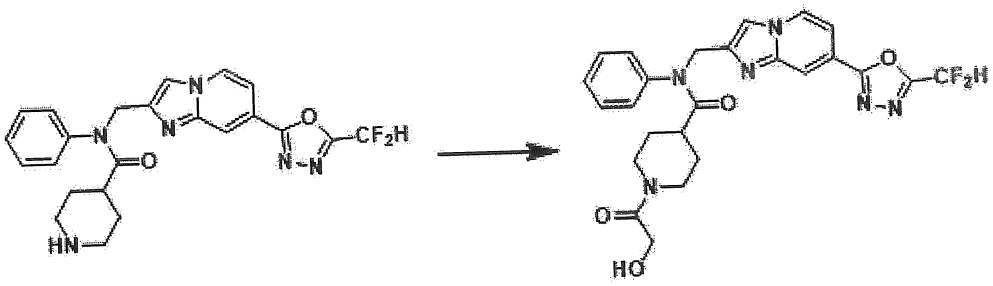


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, propionyl clorua (0,017 g, 0,181 mmol), và trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 49,0 %) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,50 (ddt, J = 4,3, 10,3, 15,0 Hz, 1H), 2,31 (pd, J = 4,1, 7,5, 8,6 Hz, 3H), 1,85-1,59 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 509,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 84: Tổng hợp hợp chất **4124**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-hydroxyaxetyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit



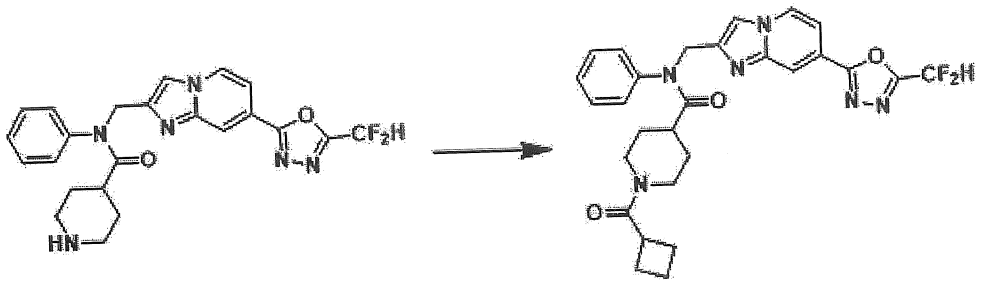
*668

N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, axit 2-hydroxyaxetic (0,014 g, 0,181 mmol), trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol), và 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,052 g, 0,136 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 25,5 %) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,47 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,54 (td, J = 4,1, 10,1, 10,5 Hz, 2H), 1,85-1,64 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 511,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 85: Tổng hợp hợp chất **4125**, 1-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

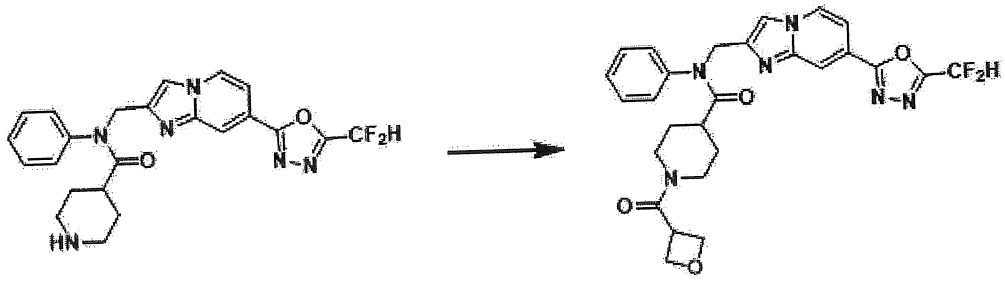


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, xyclobutancarbonyl clorua (0,021 g, 0,181 mmol), và trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 40,9 %) dưới dạng gel màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dt, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,10-4,95 (m, 2H), 4,52 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,71 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,48 (ddt, J = 4,4, 10,4, 15,0 Hz, 1H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 535,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 86: Tổng hợp hợp chất **4126**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-carbonyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

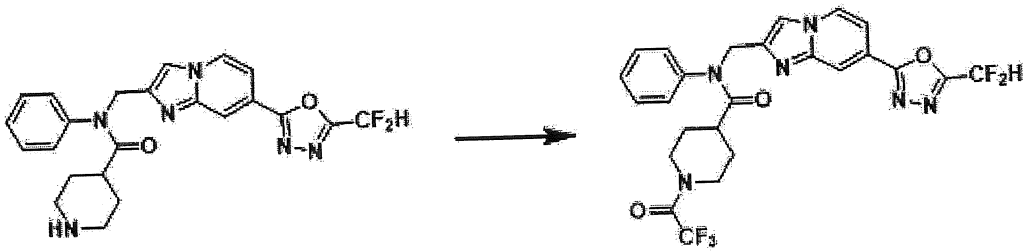


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,111 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, axit oxetan-3-carboxylic (0,023 g, 0,221 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,063 g, 0,166 mmol), và trietylamin (0,043 ml, 0,332 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 12,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,02 (d, J = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,93 (dd, J = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,76 (ddd, J = 5,8, 8,7, 10,1 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,96 (tt, J = 7,2, 8,7 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,50 (dq, J = 4,8, 10,1 Hz, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 537,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 87: Tổng hợp hợp chất **4127**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-4-carboxamit



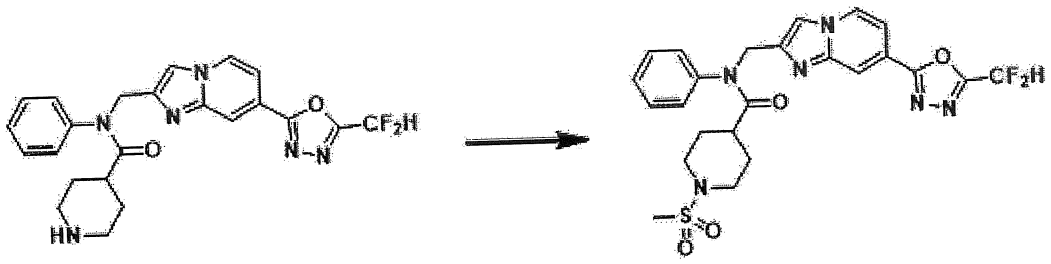
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, anhydrit 2,2,2-trifloaxetic (0,025 ml, 0,181 mmol), và trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy

ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 40,0 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 5,9, 7,9, 10,5 Hz, 3H), 7,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 549,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 88: Tổng hợp hợp chất **4128**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsulfonyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit

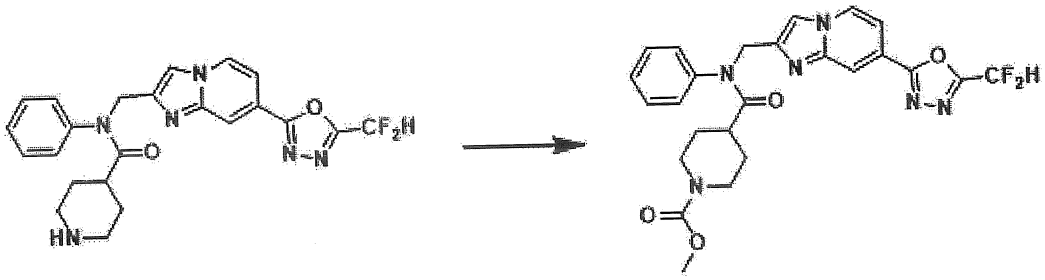


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, metansulfonyl clorua (0,014 ml, 0,181 mmol), và trietylamin (0,038 ml, 0,272 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 15,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 6,0, 10,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (td, J = 2,9, 11,9 Hz, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 3,6, 13,6 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 531,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 89: Tổng hợp hợp chất **4129**, metyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat

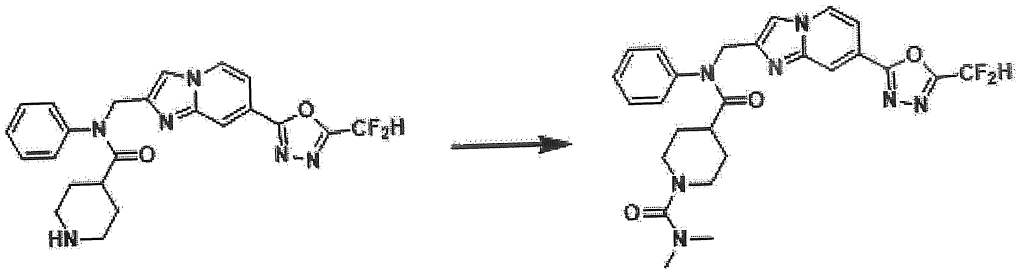


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, metyl carbocloridat (0,017 g, 0,181 mmol), và trietylamin (0,025 ml, 0,181 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 43,7 %) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dt, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (tt, J = 3,8, 11,2 Hz, 1H), 1,76 (qd, J = 4,4, 11,9, 12,4 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 12,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 511,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 90: Tổng hợp hợp chất **4130**, *N4*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N1*,*N1*-dimetyl-*N4*-phenylpiperidin-1,4-dicarboxamit

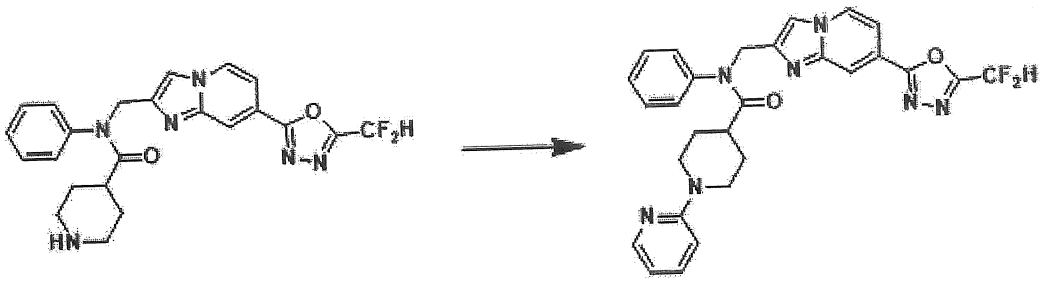


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, dimetylcarbamic clorua (0,019 g, 0,181 mmol), và trietylamin (0,025 ml, 0,181 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 51,4 %) dưới dạng gel màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dt, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,40 (dddd, J = 2,3, 4,6, 6,8, 11,7 Hz, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,59 (dd, J = 3,8, 13,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,44 (dtd, J = 5,1, 11,5, 12,2, 16,5 Hz, 3H), 1,82 (qd, J = 4,0, 12,6 Hz, 2H), 1,64 (dd, J = 3,5, 13,7 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 524,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 91: Tổng hợp hợp chất **4131**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit

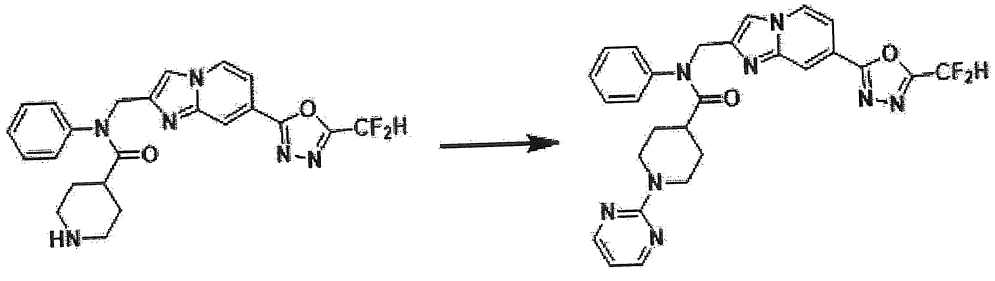


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,025 g, 0,055 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, 2-bromopyridin (0,017 g, 0,111 mmol), xesi cacbonat (0,036 g, 0,111 mmol), và RuPhos paladi G2 (0,002 g, 0,003 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,006 g, 19,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (p, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 0,9, 2,0, 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,57 (dt, *J* = 11,9, 34,6 Hz, 3H), 1,90 (qd, *J* = 4,2, 12,7 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 530,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 92: Tổng hợp hợp chất **4132**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,041 g, 0,091 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 33, 2-clopyrimidin (0,021 g, 0,181 mmol), và kali cacbonat (0,038 g, 0,272 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (0,5 ml)/axetonitril (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 45,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (m, 3H), 8,22 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,44 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,71 (dt, *J* = 3,4, 13,5 Hz, 2H), 2,70-2,52 (m, 3H), 1,83 (dq, *J* = 5,8, 7,6, 19,8 Hz, 2H), 1,70 (dd, *J* = 3,6, 13,9 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 531,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 93: Tổng hợp hợp chất **4137**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(clocarbonyl)piperidin-1-carboxylat



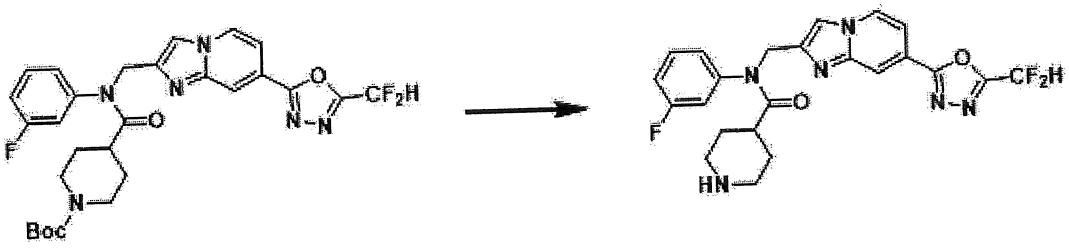
Axit 1-(Tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (1,000 g, 4,361 mmol), oxalyl clorua (dung dịch khô 2,00 M, trong DCM, 2,835 ml, 5,670 mmol), và *N*,*N*-dimetylformamit (0,034 ml, 0,436 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 ml) ở 0°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, hợp chất mong muốn (1,080 g, 100,0 %) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-floanilin (1,000 g, 2,783 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 16, tert-butyl 4-(clocarbonyl)piperidin-1-carboxylat (1,034 g, 4,175 mmol), và trietylamin (1,164 ml, 8,349 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch *N*-amoni clorua trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 90 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,680 g, 42,8 %) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Bước 3. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit



Tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (1,000 g, 1,753 mmol) được sản xuất ở bước 2, và axit trifloaxetic (2,684 ml, 35,053 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê

sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (0,824 g, 99,9 %) thu được dưới dạng gel màu nâu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 4137

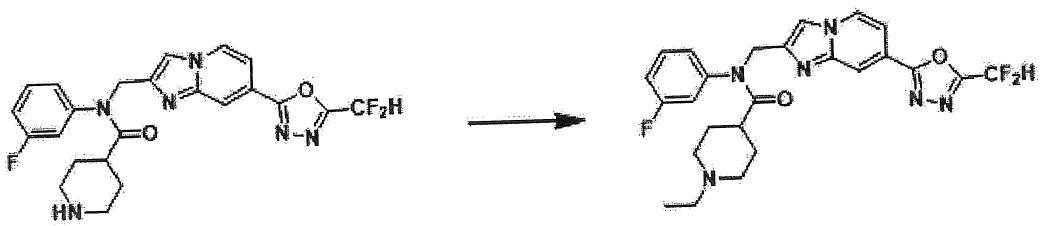


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3, formaldehit (35,00 %, 0,022 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 38,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,12-6,86 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 5H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 485,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 94: Tổng hợp hợp chất **4138**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit

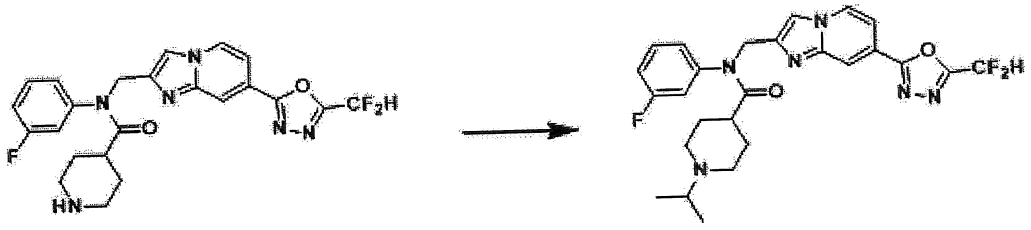


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, axetaldehit (0,011 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 48,8 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 7,1, 2,9, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (tdd, J = 8,2, 6,3, 1,8 Hz, 1H), 7,13-6,80 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,50-2,21 (m, 3H), 1,99-1,62 (m, 7H), 1,12 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 499,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 95: Tổng hợp hợp chất **4139,** *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-isopropylpiperidin-4-carboxamit



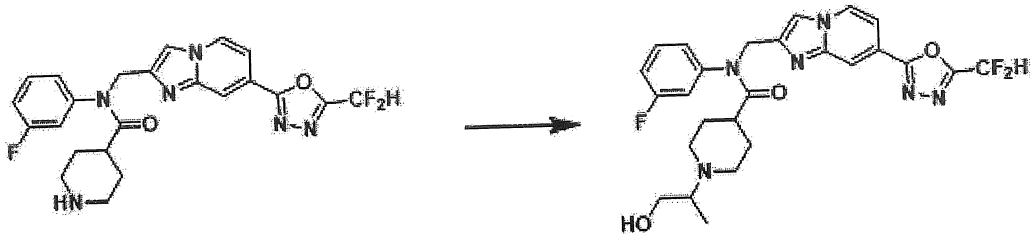
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, propan-2-on (0,015 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20

x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 27,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,85 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,91 (s, 4H), 1,66 (s, 2H), 1,00 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 512,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 96: Tổng hợp hợp chất **4140**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(1-hydroxypropan-2-yl)piperidin-4-carboxamit

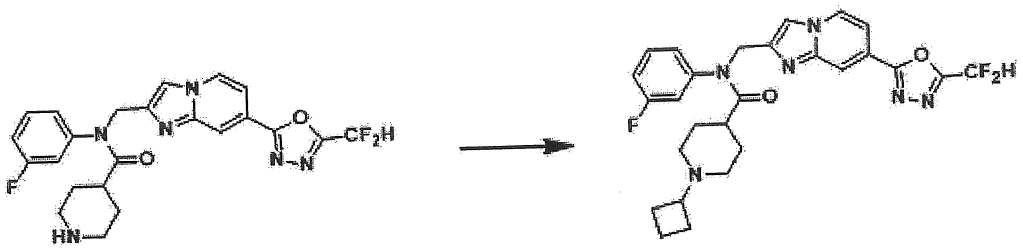


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 1-hydroxypropan-2-on (0,019 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 28,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,40 (d, J = 64,6 Hz, 3H), 2,98-2,69 (m, 3H), 1,96 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,84 (s, 2H), 0,93-0,80 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 529,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 97: Tổng hợp hợp chất **4141**, 1-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit

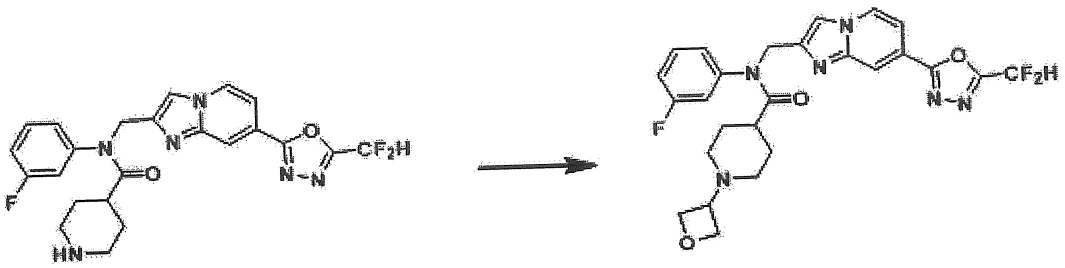


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, xyclobutanon (0,018 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 32,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,07-6,87 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (d, J = 10,9 Hz, 4H), 1,65 (s, 4H), 1,56-1,44 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 525,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 98: Tổng hợp hợp chất **4142**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxamit

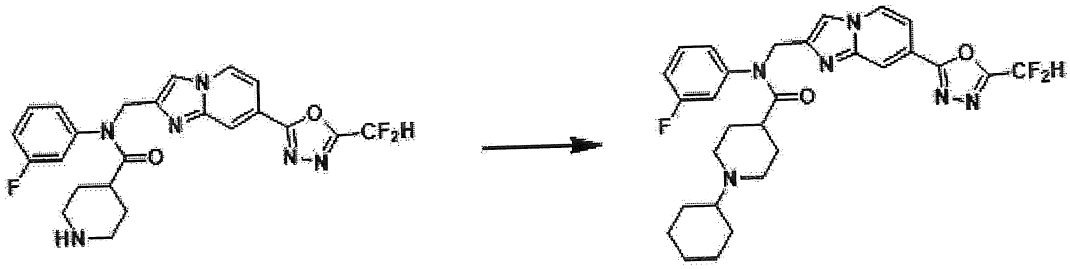


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, oxetan-3-on (0,018 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 47,7 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,09-6,84 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,40 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,66 (s, 4H);

LRMS (ES) m/z 527,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 99: Tổng hợp hợp chất **4143,** 1-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit



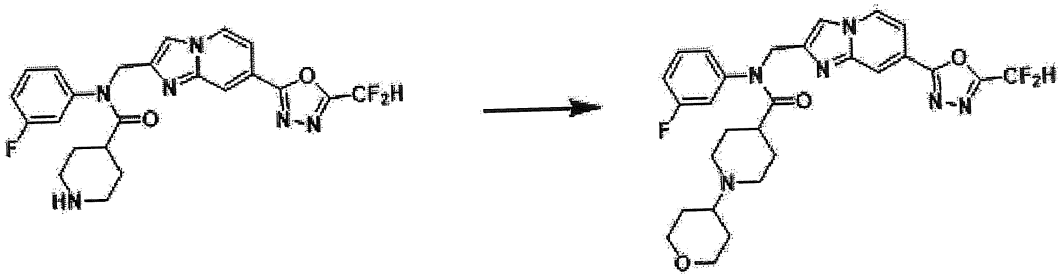
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví

dụ 93, xyclohexanon (0,025 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 19,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,85 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 8H), 1,61 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 14,6 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 553,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 100: Tổng hợp hợp chất **4144**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit



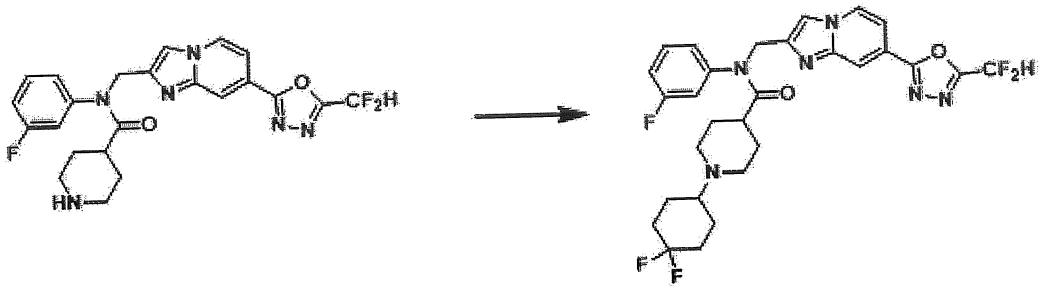
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,026 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm

SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 22,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,27 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,10 (ddd, *J* = 8,4, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,09-6,86 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,35 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 22,4 Hz, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 4H), 1,67 (s, 4H), 1,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 555,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 101: Tổng hợp hợp chất **4145**, 1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,034 g, 0,255 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,128 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 34,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15-6,77 (m,

4H), 5,01 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,10 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,92-1,54 (m, 10H);

LRMS (ES) m/z 589,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 102: Tổng hợp hợp chất **4146**, 1-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit

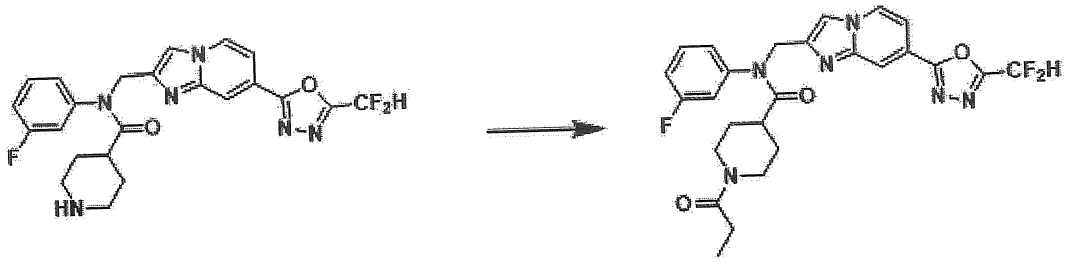


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, axetyl clorua (0,018 ml, 0,255 mmol), và trietylamin (0,053 ml, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 32,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,97 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,84-1,63 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 513,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 103: Tổng hợp hợp chất **4147**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-propionylpiperidin-4-carboxamit

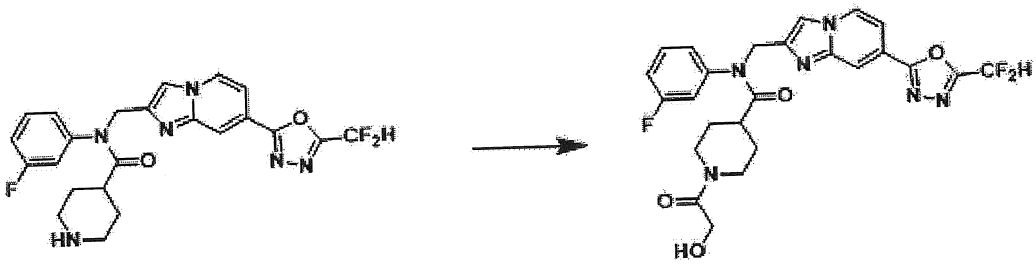


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, propionyl clorua (0,024 g, 0,255 mmol), và trietylamin (0,053 ml, 0,383 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 14,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,08-4,94 (m, 2H), 4,57 (dd, *J* = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,52 (td, *J* = 11,8, 11,0, 5,7 Hz, 1H), 2,33 (dddd, *J* = 23,0, 17,7, 15,3, 10,0 Hz, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 527,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 104: Tổng hợp hợp chất **4149**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-carboxamit

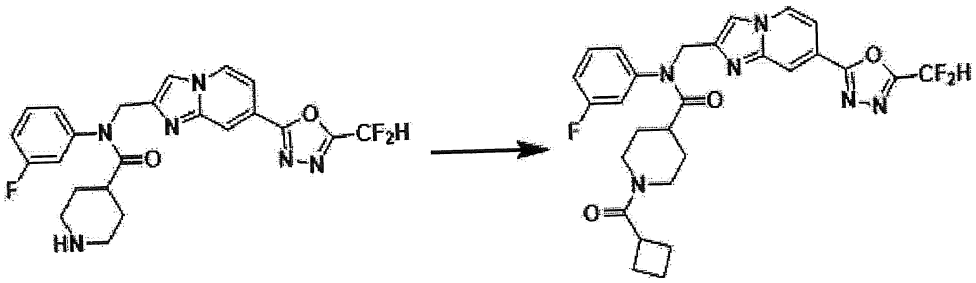


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,060 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 2-hydroxyaxetyl clorua (0,024 g, 0,255 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,097 g, 0,255 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,044 ml, 0,255 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 25,2 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,16-6,78 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 529,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 105: Tổng hợp hợp chất **4150**, 1-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit



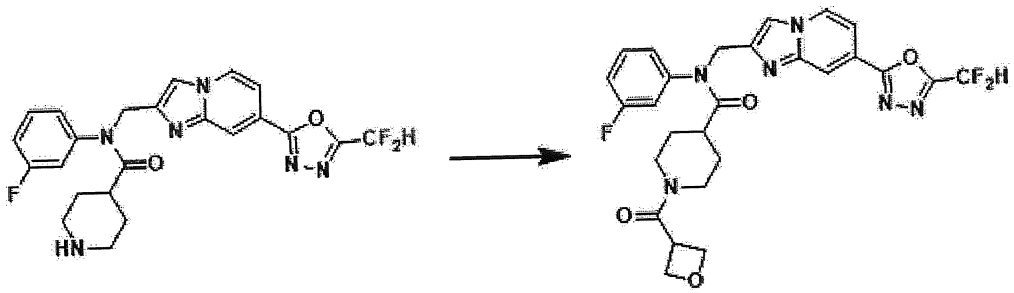
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-sulfonamit (0,050 g, 0,099 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, xyclobutancarbonyl clorua (0,023 g, 0,197 mmol), và trietylamin (0,041 ml, 0,296 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước

được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7%) và được cô đặc, tiếp đó sản phẩm thu được lại được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; dung dịch metanol/1%-diclometan trong nước = 0% đến 7%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 20,0 %) dưới dạng gel màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dt, J = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 6,3, 8,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 5,01 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,21 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 9,3, 11,8, 20,7 Hz, 3H), 2,12 (ddt, J = 3,6, 8,2, 11,8 Hz, 2H), 2,00-1,59 (m, 6H);

LRMS (ES) m/z 553,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 106: Tổng hợp hợp chất **4151**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(oxetan-3-carbonyl)piperidin-4-carboxamit



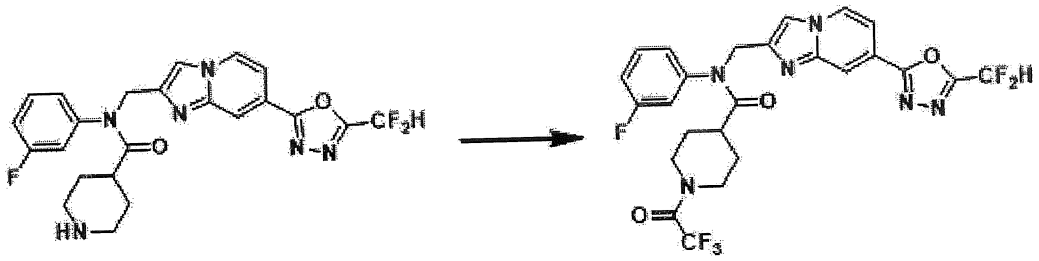
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, axit oxetan-3-carboxylic (0,022 g, 0,213 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,061 g, 0,159 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm;

metanol/diclometan = 0% đến 7%) và được cô đặc, tiếp đó sản phẩm thu được lại được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; dung dịch metanol/1%-diclometan trong nước = 0 % đến 7%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 27,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,7, 7,2 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 6,2, 8,2 Hz, 1H), 7,16-6,82 (m, 4H), 5,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,93 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 5,9, 7,2 Hz, 1H), 4,77 (td, *J* = 5,9, 8,6 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,77 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,56-2,38 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 18,8 Hz, 4H);

LRMS (ES) m/z 555,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 107: Tổng hợp hợp chất **4152**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-4-carboxamit

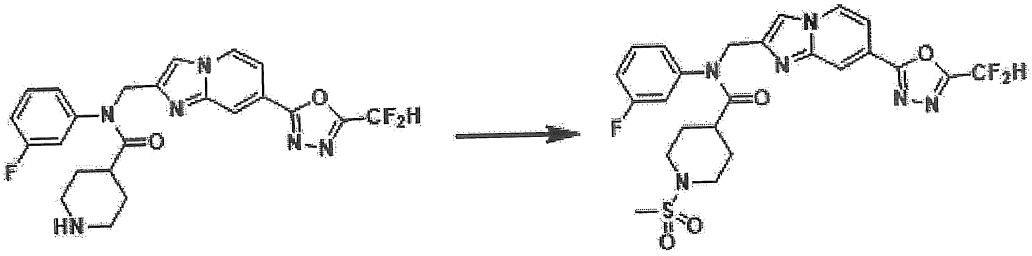


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, anhydrit 2,2,2-trifloaxetic (0,045 g, 0,213 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 33,6 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,7, 7,2 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 6,3, 8,3 Hz, 1H), 7,17-6,77 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,74-2,53 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 4H);

LRMS (ES) m/z 566,7 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 108: Tổng hợp hợp chất **4153**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-carboxamit

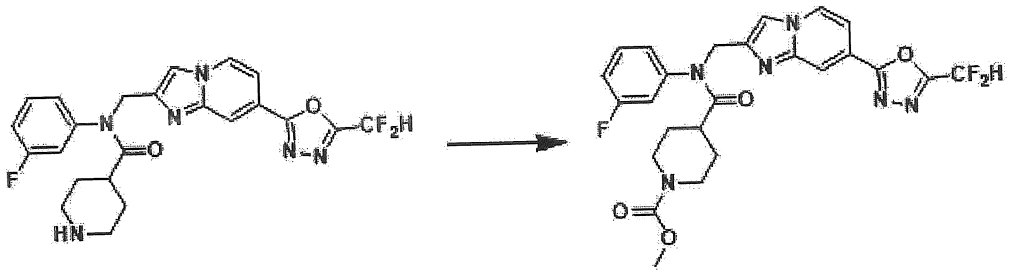


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, metansulfonyl clorua (0,016 ml, 0,213 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,005 g, 8,7 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,16-6,77 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 549,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 109: Tổng hợp hợp chất **4154**, metyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat

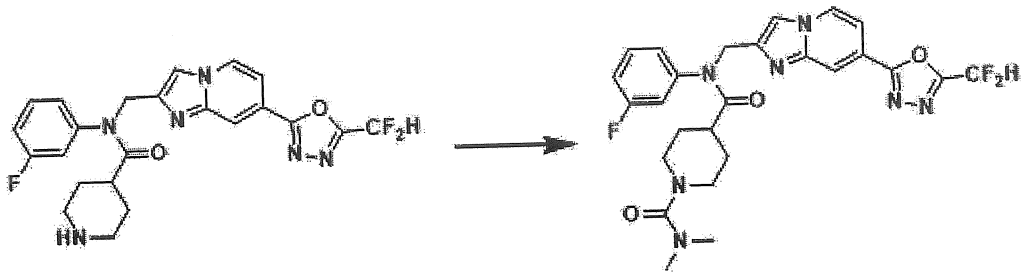


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, metyl carbocloridat (0,020 g, 0,213 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 35,2 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,27 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 6,4, 8,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,65-2,37 (m, 3H), 1,75 (qd, *J* = 4,4, 11,9, 12,4 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 529,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 110: Tổng hợp hợp chất **4155**, *N4*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N4*-(3-flophenyl)-*N1*,*N1*-dimetylpiperidin-1,4-dicarboxamit

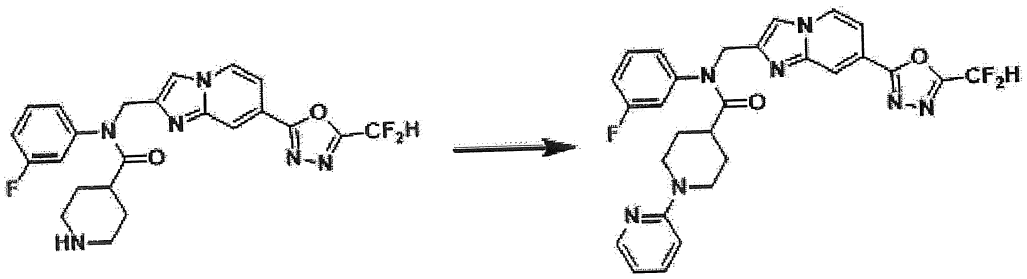


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, dimetylcarbamic clorua (0,023 g, 0,213 mmol), và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 33,5 %) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,28 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 6,4, 8,3 Hz, 1H), 7,15-6,81 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,61 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,57-2,37 (m, 3H), 1,82 (qd, *J* = 4,0, 12,6 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 542,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 111: Tổng hợp hợp chất **4156**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit

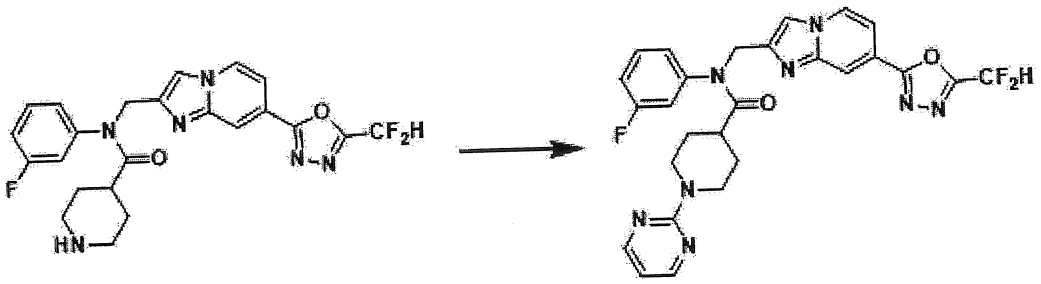


N-((7-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 2-bromopyridin (0,034 g, 0,213 mmol), RuPhos paladi G2 (0,004 g, 0,005 mmol), và xesi cacbonat (0,069 g, 0,213 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. Tiếp đó, phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 0% đến 7 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 22,2 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 1,0, 7,1 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 0,8, 2,0, 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,16-6,80 (m, 4H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,89 (qd, *J* = 4,1, 12,5 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 548,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 112: Tổng hợp hợp chất **4157**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,050 g, 0,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 2-clopyrimidin (0,024 g, 0,213 mmol), và kali cacbonat (0,044 g, 0,319 mmol) được

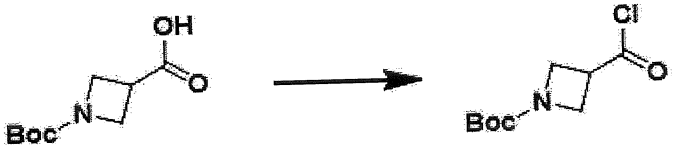
hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (0,5 ml)/axetonitril (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Diclometan (3 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 30,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,26 (m, 3H), 8,23 (dd, *J* = 0,9, 7,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 6,5, 8,3 Hz, 1H), 7,15-6,81 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,73 (dt, *J* = 3,5, 13,4 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,83 (qd, *J* = 4,2, 12,0, 12,5 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 549,4 ($M^+ + 1$).

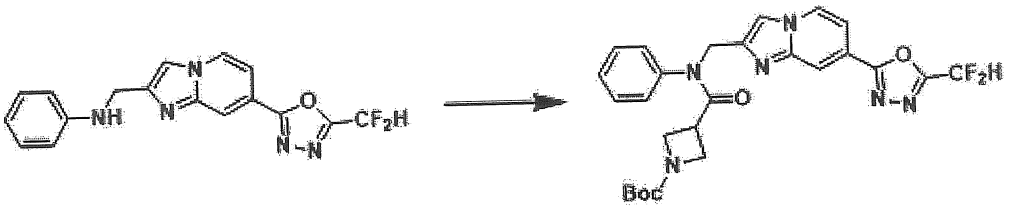
Ví dụ 113: Tổng hợp hợp chất **4158**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-(clocarbonyl)azetidin-1-carboxylat



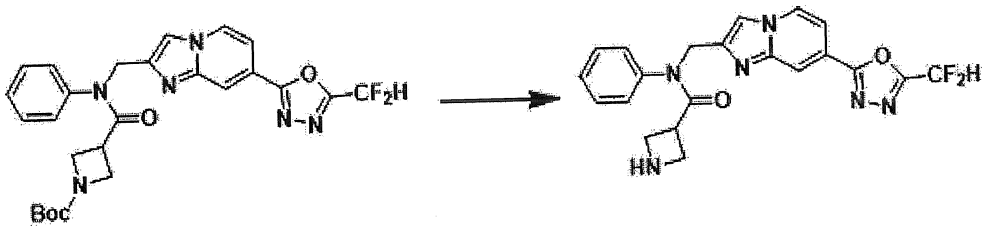
Axit 1-(Tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-carboxylic (1,200 g, 5,964 mmol) được hòa tan trong diclometan (150 ml), và oxalyl clorua (dung dịch 2,00 M trong DCM, 3,578 ml, 7,156 mmol) và *N*,*N*-dimetylformamit (0,046 ml, 0,596 mmol) được bổ sung ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, hợp chất mong muốn (1,250 g, 95,4 %) thu được dưới dạng dầu không màu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



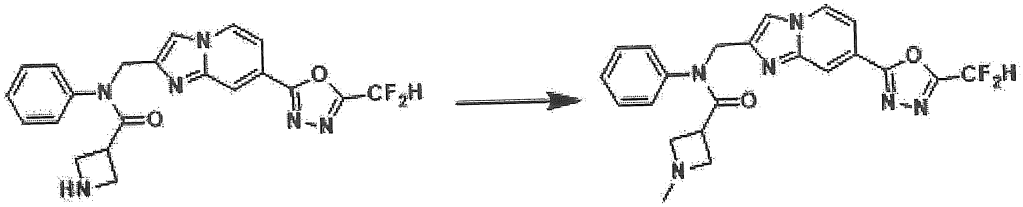
Cho vào dung dịch trong đó *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin (1,500 g, 4,395 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 14 và trietylamin (1,838 ml, 13,184 mmol) được hòa tan trong diclometan (150 ml) ở nhiệt độ phòng, tert-butyl 3-(clocarbonyl)azetidin-1-carboxylat (1,255 g, 5,713 mmol) được bổ sung và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 60 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,600 g, 69,4 %) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 3. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit



Tert-butyl 3-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,600 g, 1,144 mmol) được sản xuất ở bước 2 và axit trifloaxetic (1,752 ml, 22,878 mmol) được hòa tan trong diclometan (7 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (0,485 g, 99,9 %) thu được dưới dạng gel màu nâu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 4158

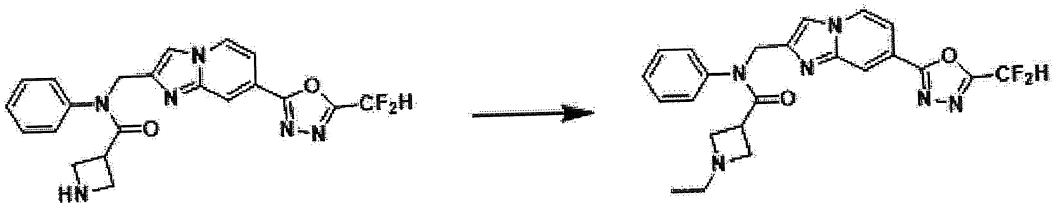


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3, formaldehit (0,007 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 27,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 5H), 2,35 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 439,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 114: Tổng hợp hợp chất **4159**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit



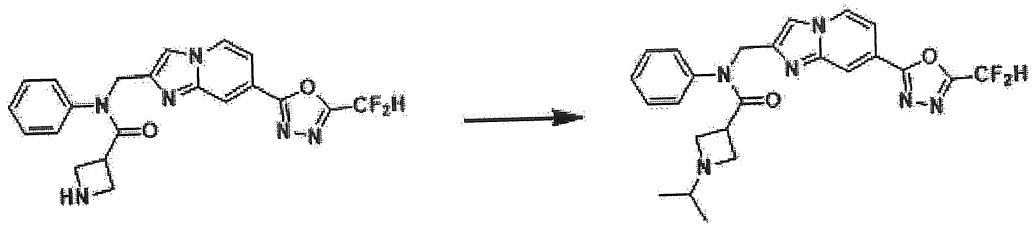
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, axetaldehit (0,010 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri

hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 41,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,39 (s, 5H), 2,60 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 453,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 115: Tổng hợp hợp chất **4160**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-isopropyl-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

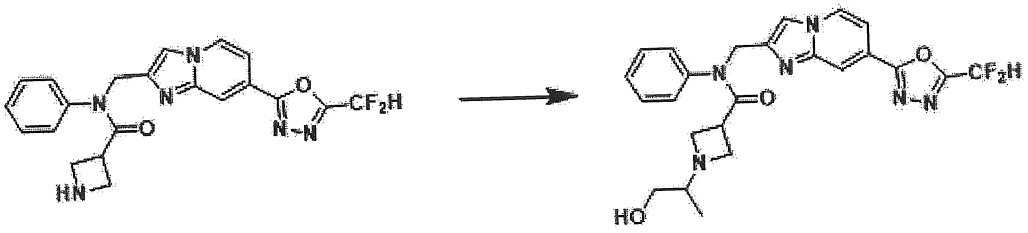


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, propan-2-on (0,014 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 43,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,40 (s, 5H), 2,63 (s, 1H), 1,01 (d, J = 5,4 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 467,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 116: Tổng hợp hợp chất **4161**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-hydroxypropan-2-yl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

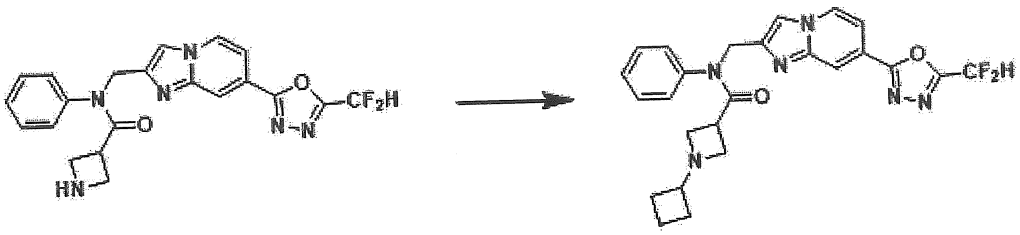


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, 1-hydroxypropan-2-on (0,017 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 51,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,64-3,28 (m, 7H), 2,64 (s, 1H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 483,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 117: Tổng hợp hợp chất **4162**, 1-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

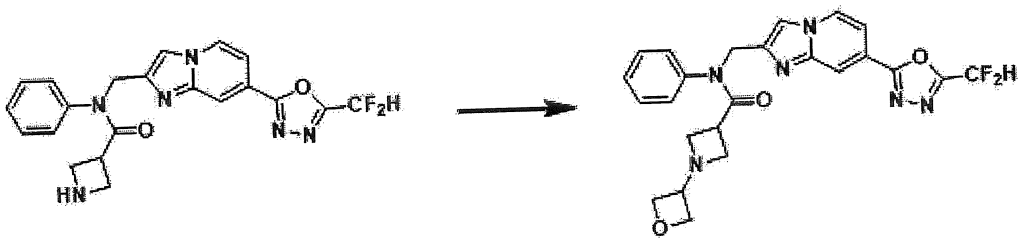


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, xyclobutanon (0,017 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 31,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,60-3,28 (m, 5H), 2,04 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,71 (q, J = 9,2 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 479,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 118: Tổng hợp hợp chất **4163**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit



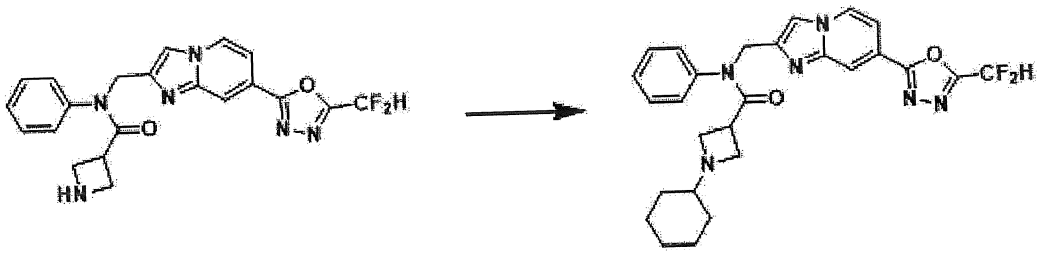
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, oxetan-3-on (0,017 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri

triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 33,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,54-3,29 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 481,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 119: Tổng hợp hợp chất **4164,** 1-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

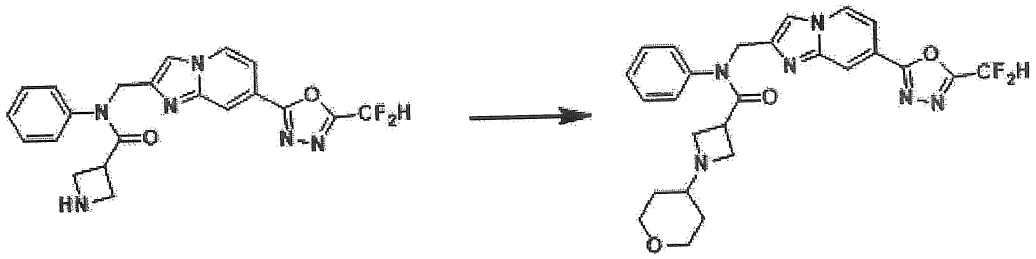


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, xyclohexanon (0,023 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 46,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,17 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 1,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 5H), 1,61 (s, 2H), 1,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 5H);

LRMS (ES) m/z 507,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 120: Tổng hợp hợp chất **4165**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-carboxamit

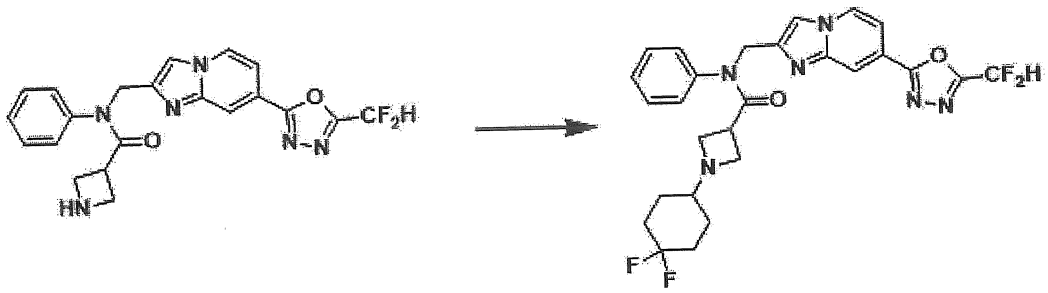


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,024 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 38,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,35 (td, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 6H), 2,35 (s, 1H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 509,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 121: Tổng hợp hợp chất **4166**, 1-(4,4-difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

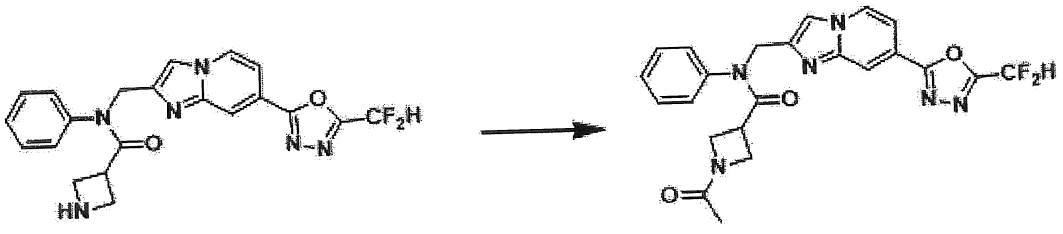


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,032 g, 0,236 mmol), axit axetic (0,007 ml, 0,118 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,075 g, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 48,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,28 (q, J = 7,5, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,68 (q, J = 14,1 Hz, 4H), 1,39 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 543,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 122: Tổng hợp hợp chất **4167**, 1-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

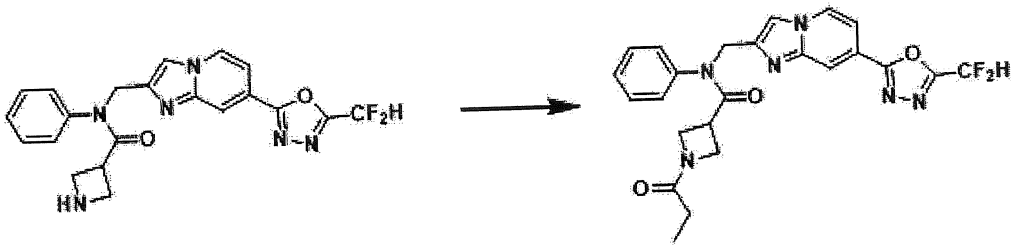


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, axetyl clorua (0,017 ml, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 36,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 9,3, 6,4 Hz, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 15,3, 9,0, 6,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 466,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 123: Tổng hợp hợp chất **4168**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-propionylazetidin-3-carboxamit



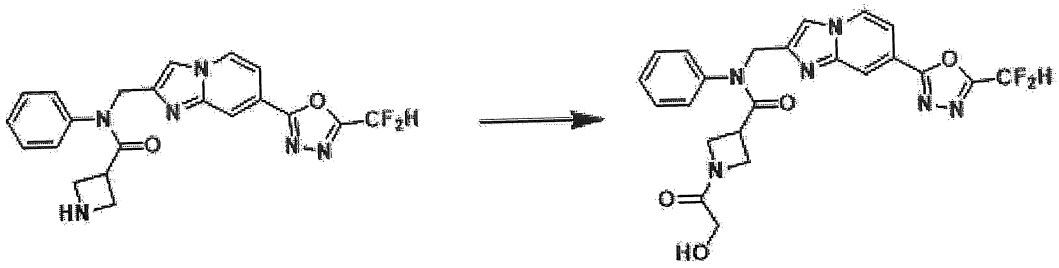
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, propionyl clorua (0,022 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 56,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,18-4,96 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (tt, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 2,07 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 480,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 124: Tổng hợp hợp chất **4169**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-hydroxyaxetyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit



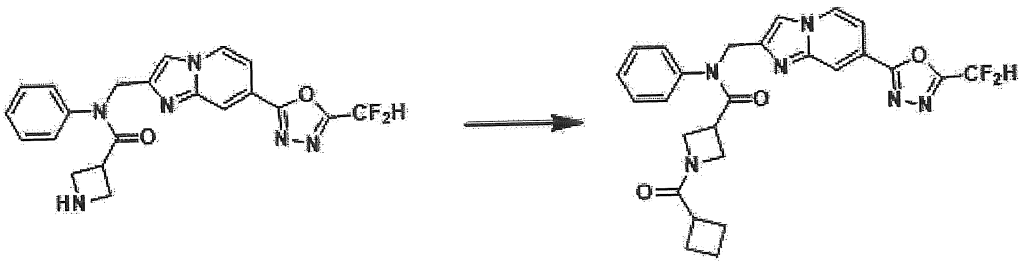
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, 2-hydroxyaxetyl clorua (0,022 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 52,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,11 (m, 6H), 5,14

(dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 9,0, 6,2 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,82 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 483,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 125: Tổng hợp hợp chất **4170**, 1-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

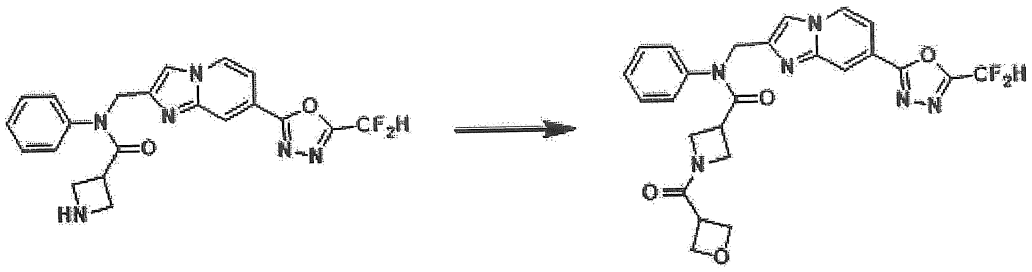


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, xyclobutancarbonyl clorua (0,028 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 48,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,35 (tt, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,43-2,21 (m, 3H), 2,14-1,89 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 507,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 126: Tổng hợp hợp chất **4171**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-carbonyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit

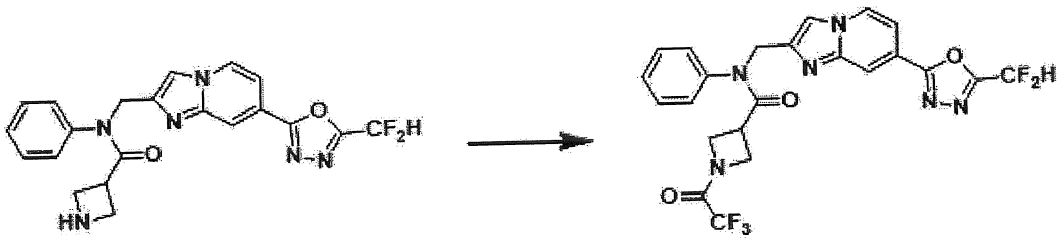


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, oxetan-3-carbonyl clorua (0,028 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,039 g, 65,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,90 (dd, J = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 7,0, 5,7 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 14,5, 8,6, 5,8 Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,83 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,39 (ddd, J = 15,1, 8,9, 6,3 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 509,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 127: Tổng hợp hợp chất **4172**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)azetidin-3-carboxamit

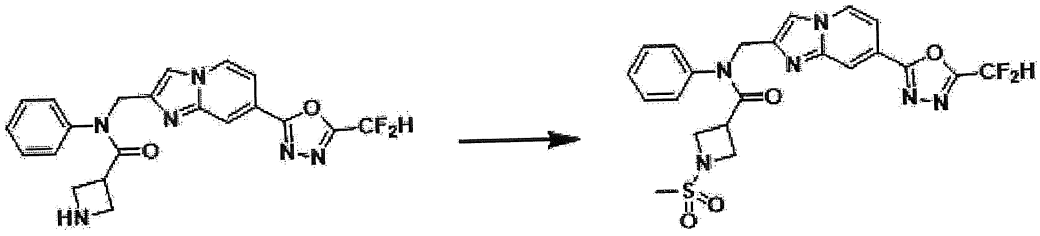


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (0,049 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 55,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 4,76-4,60 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 10,4, 6,6 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,51 (tt, *J* = 9,1, 6,5 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 520,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 128: Tổng hợp hợp chất **4173**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsulfonyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit



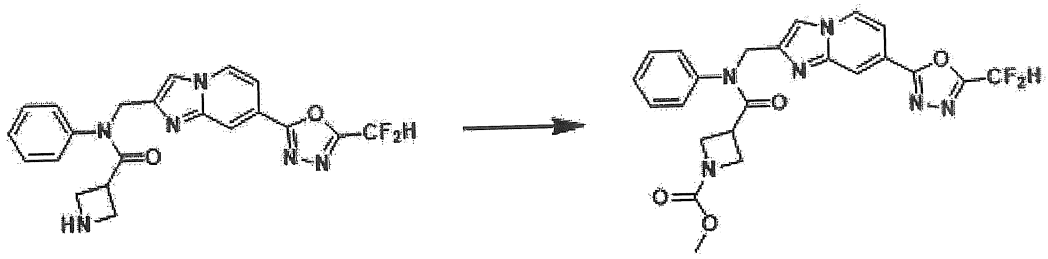
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, metansulfonyl clorua (0,018 ml, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 54,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,16 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,47-3,32 (m, 1H), 2,91 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 503,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 129: Tổng hợp hợp chất **4174**, metyl 3-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat

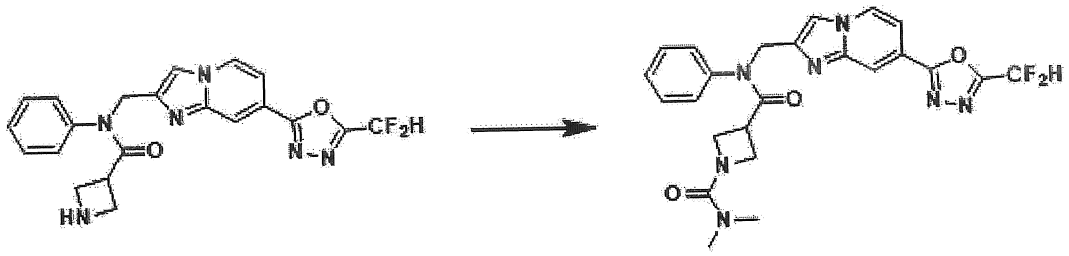


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, metyl carbocloridat (0,022 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 40,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,36 (tt, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 482,8 (M^+ + 1).

Ví dụ 130: Tổng hợp hợp chất **4175**, *N3*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N1*,*N1*-dimetyl-*N3*-phenylazetidin-1,3-dicarboxamit

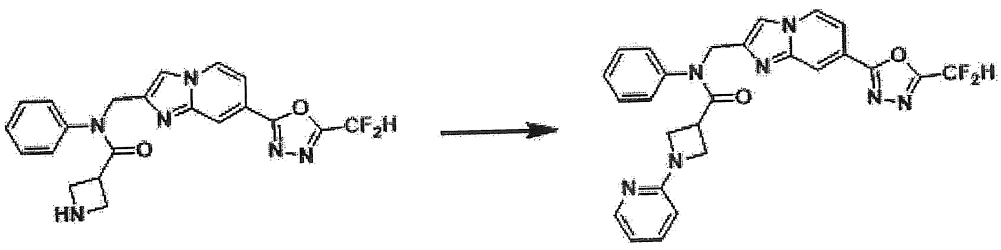


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, dimetylcarbamic clorua (0,025 g, 0,236 mmol), và trietylamin (0,049 ml, 0,353 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 51,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,18 (dd, *J* = 8,0, 6,8 Hz, 2H), 3,70 (dd, *J* = 9,0, 8,0 Hz, 2H), 3,35 (tt, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 495,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 131: Tổng hợp hợp chất **4176**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-carboxamit

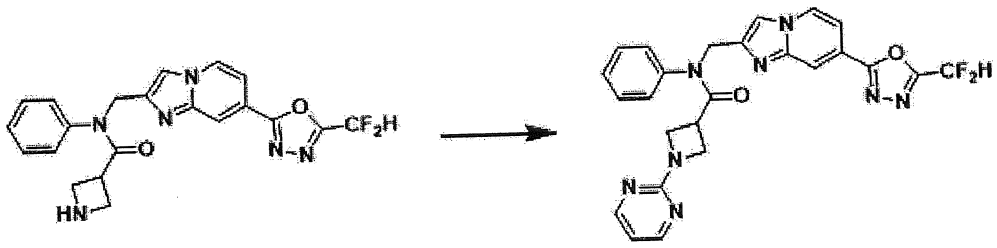


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 113, 2-clopyridin (0,027 g, 0,236 mmol), xesi cacbonat (0,077 g, 0,236 mmol), và RuPhos paladi G2 (0,005 g, 0,006 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 47,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (ddd, *J* = 5,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,61 (ddd, *J* = 7,1, 5,1, 1,0 Hz, 1H), 6,35-6,27 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,61-3,48 (m, 1H);

LRMS (ES) m/z 502,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 132: Tổng hợp hợp chất **4177**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenylazetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 113, 2-clopyrimidin (0,027 g, 0,236 mmol), và kali cacbonat (0,033 g, 0,236 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml)/*N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp

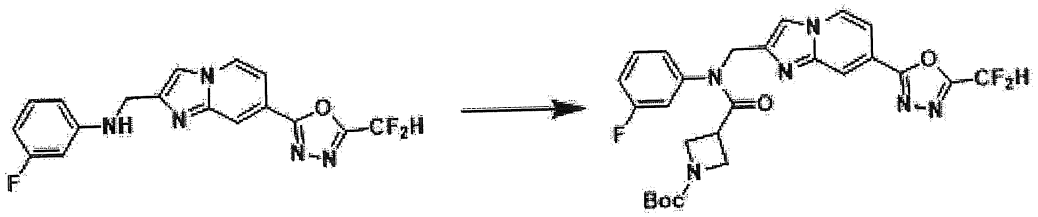
phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 30,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,28 (m, 3H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,51 (tt, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 503,4 (M^+ + 1).

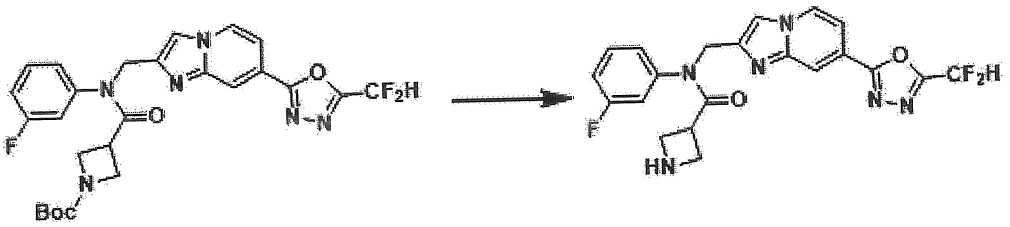
Ví dụ 133: Tổng hợp hợp chất **4188**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-metylazetidin-3-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



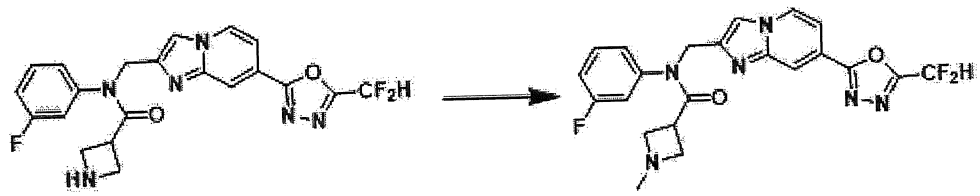
Cho vào dung dịch trong đó *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-3-floanilin (1,500 g, 4,175 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 16 và trietylamin (1,746 ml, 12,524 mmol) được hòa tan trong diclometan (150 ml) ở nhiệt độ phòng, tert-butyl 3-(clocarbonyl)azetidin-1-carboxylat (1,192 g, 5,427 mmol) được sản xuất ở bước 1 của Ví dụ 113 được bổ sung và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 60 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,200 g, 53,0 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit



Tert-butyl 4-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,700 g, 1,290 mmol) được sản xuất ở bước 1, và axit trifloaxetic (1,976 ml, 25,806 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (0,570 g, 99,9 %) thu được dưới dạng gel màu nâu mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 4188



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2, formaldehit (0,007 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 31,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,30 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,14-6,80 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 457,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 134: Tổng hợp hợp chất **4189**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit

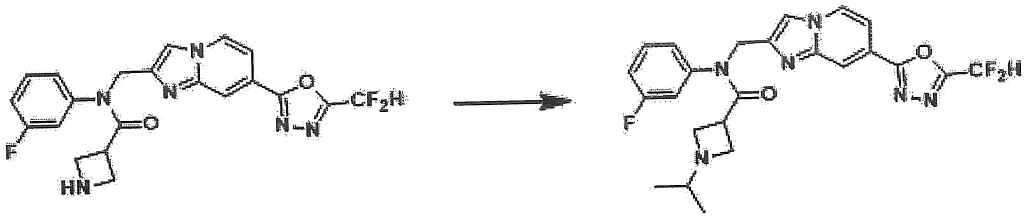


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,060 g, 0,136 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, axetaldehit (0,012 g, 0,271 mmol), axit axetic (0,008 ml, 0,136 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,407 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 32,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,30 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,14-6,78 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,59 (s, 1H), 1,68 (s, 5H);

LRMS (ES) m/z 471,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 135: Tổng hợp hợp chất **4190**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-isopropylazetidin-3-carboxamit

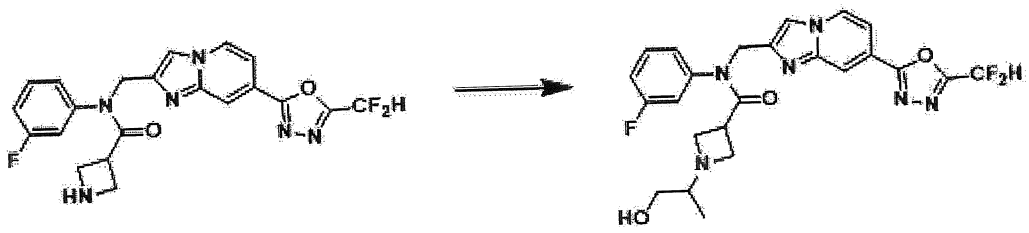


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,060 g, 0,136 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, propan-2-on (0,016 g, 0,271 mmol), axit axetic (0,008 ml, 0,136 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,407 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 38,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,14-6,80 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 6H);

LRMS (ES) m/z 485,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 136: Tổng hợp hợp chất **4191**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(1-hydroxypropan-2-yl)azetidin-3-carboxamit



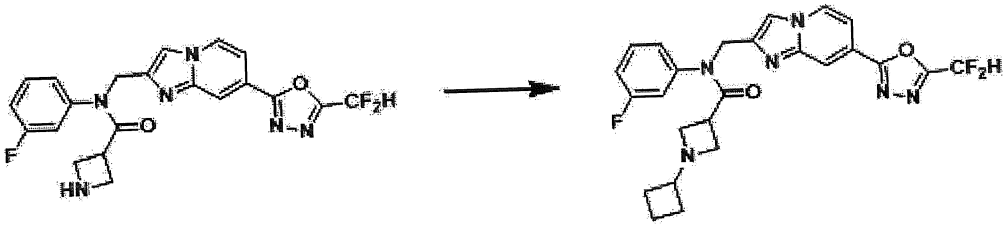
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 1-hydroxypropan-2-on (0,017 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol),

và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 35,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,13-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,60-3,45 (m, 4H), 3,43-3,30 (m, 3H), 2,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 501,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 137: Tổng hợp hợp chất **4192**, 1-xyclobutyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit

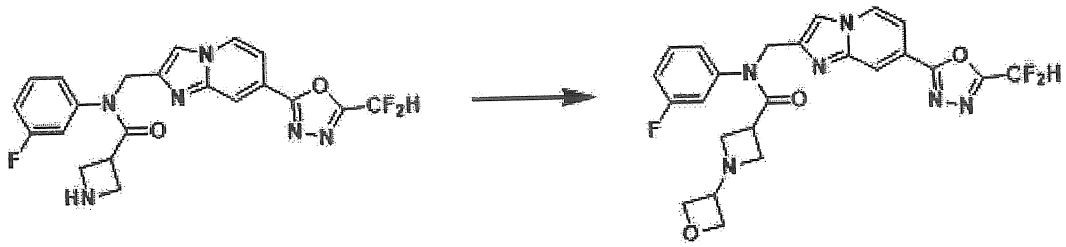


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, xyclobutanon (0,016 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 42,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,12-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,23 (d, J = 61,3 Hz, 5H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,86-1,59 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 497,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 138: Tổng hợp hợp chất **4193**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit

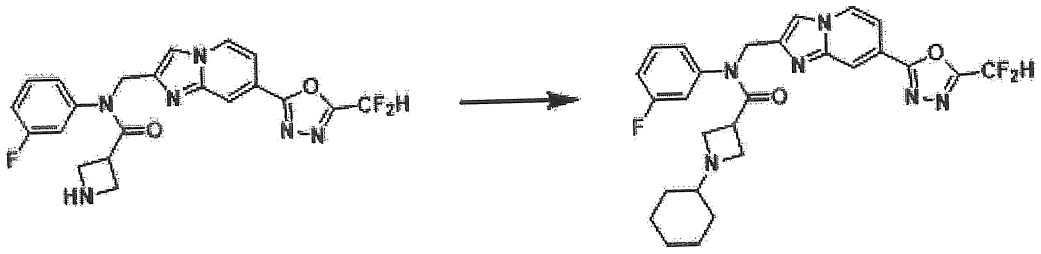


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, oxetan-3-on (0,016 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 56,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,67 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 6,7, 5,2 Hz, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,9, 6,7, 5,2 Hz, 1H), 3,44-3,32 (m, 3H), 3,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 499,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 139: Tổng hợp hợp chất **4194**, 1-xyclohexyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit

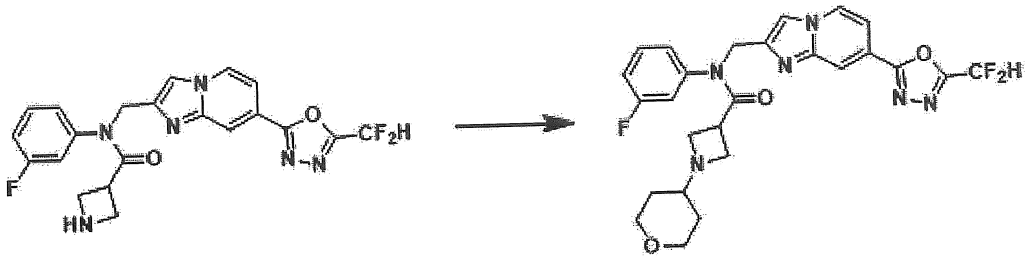


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, xyclohexanon (0,022 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 57,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,14-6,78 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,45 (d, J = 29,4 Hz, 5H), 2,28 (s, 1H), 1,74 (d, J = 10,1 Hz, 4H), 1,61 (s, 1H), 1,23-1,05 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 525,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 140: Tổng hợp hợp chất **4195**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)azetidin-3-carboxamit

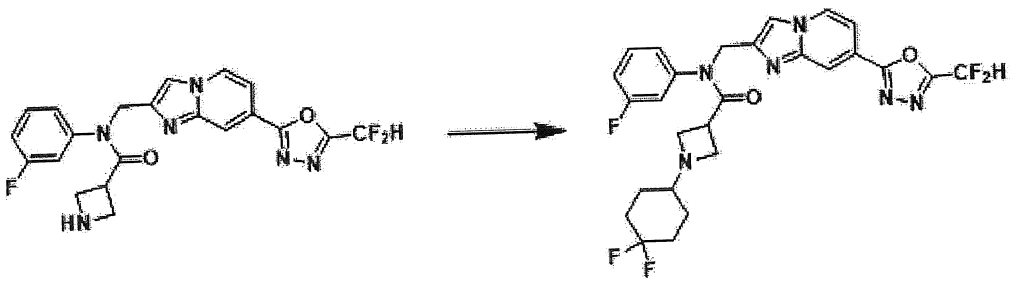


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,023 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 25,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,13-6,79 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,92 (dt, J = 11,6, 3,7 Hz, 2H), 3,41-3,15 (m, 7H), 2,36-2,22 (m, 1H), 1,61 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 4,3 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 527,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 141: Tổng hợp hợp chất **4196**, 1-(4,4-Difloxyclohexyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit

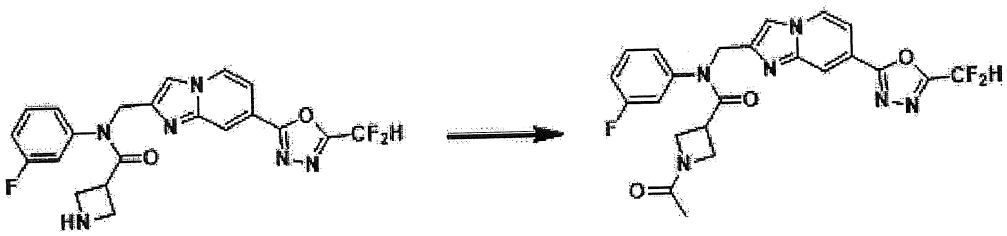


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,030 g, 0,226 mmol), axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 33,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,15-6,77 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,34-3,12 (m, 5H), 2,22 (s, 1H), 2,00 (dd, *J* = 12,7, 5,4 Hz, 2H), 1,69 (q, *J* = 17,0, 15,4 Hz, 4H), 1,40 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 561,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 142: Tổng hợp hợp chất **4197**, 1-axetyl-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit



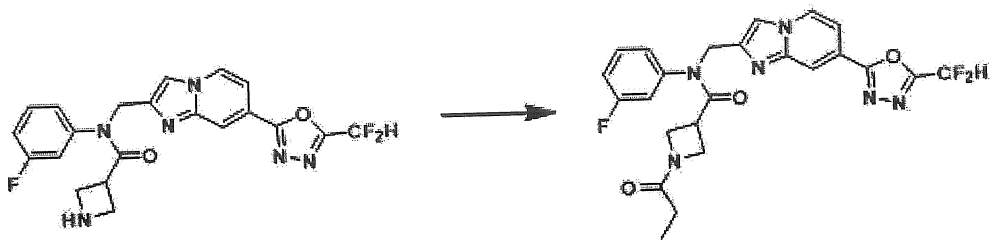
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, axetyl clorua (0,016 ml, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 43,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 7,18-6,77 (m, 4H), 5,15-4,97 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,38 (tt, J = 8,9, 6,3 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 485,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 143: Tổng hợp hợp chất **4198**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-isopropylazetidin-3-carboxamit

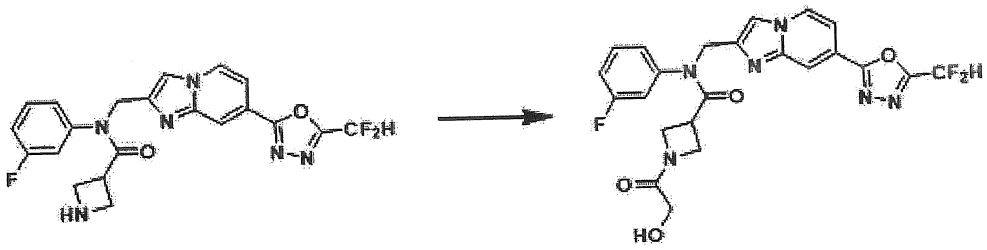


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, propionyl clorua (0,021 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 47,9 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-6,81 (m, 4H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (tt, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 499,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 144: Tổng hợp hợp chất **4199**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-carboxamit

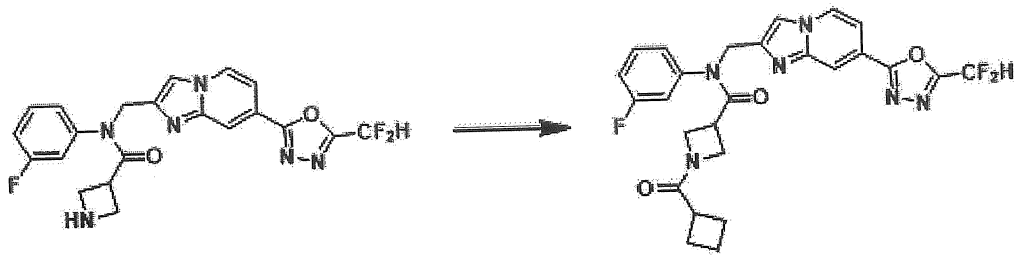


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 2-hydroxyaxetyl clorua (0,021 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 21,2 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (dt, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 8,1, 6,2 Hz, 1H), 7,18-6,79 (m, 4H), 5,05 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 4H), 3,49 (ddd, J = 15,2, 8,9, 6,3 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 501,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 145: Tổng hợp hợp chất **4200**, 1-(xyclobutancarbonyl)-*N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit

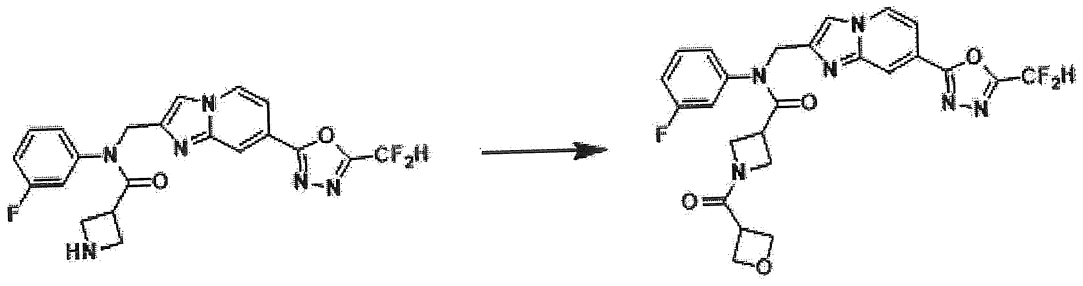


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, xyclobutancarbonyl clorua (0,027 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 64,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,17-6,77 (m, 4H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (ddd, *J* = 15,1, 8,9, 6,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 2,28 (dp, *J* = 27,9, 9,2, 8,8 Hz, 3H), 2,13-1,90 (m, 3H);

LRMS (ES) m/z 525,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 146: Tổng hợp hợp chất **4201**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(oxetan-3-carbonyl)azetidin-3-carboxamit

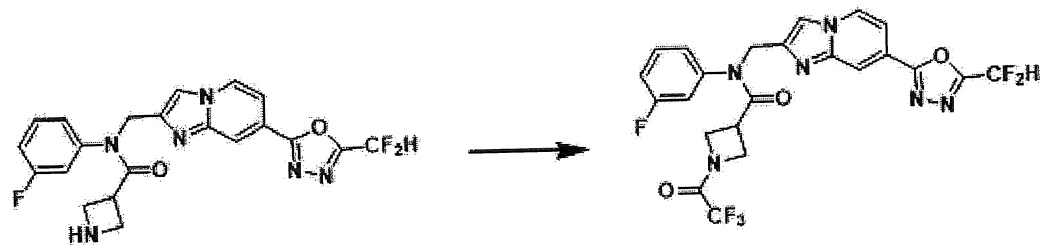


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, oxetan-3-carbonyl clorua (0,027 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 55,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 7,17-6,79 (m, 4H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,90 (dd, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,72 (ddd, *J* = 12,0, 8,6, 5,8 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,71 (m, 3H), 3,39 (tt, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 527,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 147: Tổng hợp hợp chất **4202**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)azetidin-3-carboxamit



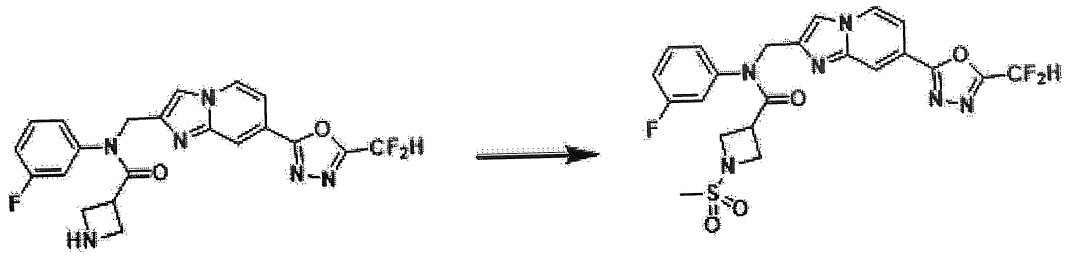
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,060 g, 0,136 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 1,1,1,5,5,5-hexaflopentan-2,4-dion (0,056 g, 0,271 mmol), và trietylamin (0,057 ml, 0,407 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua

màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 42,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,15 (tdd, J = 8,3, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,11-6,81 (m, 3H), 5,07 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,92 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,53 (tt, J = 9,1, 6,5 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 539,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 148: Tổng hợp hợp chất **4203**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxamit



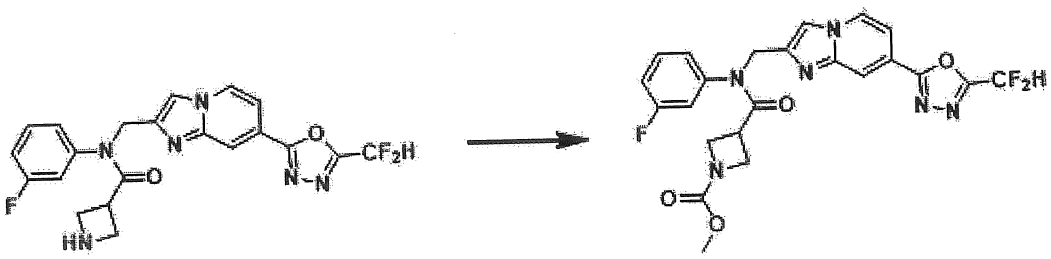
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,060 g, 0,136 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, metansulfonyl clorua (0,021 ml, 0,271 mmol), và trietylamin (0,057 ml, 0,407 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 42,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-

6,79 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,17 (dd, *J* = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,49-3,35 (m, 1H), 2,91 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 521,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 149: Tổng hợp hợp chất **4204**, metyl 3-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(3-flophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat

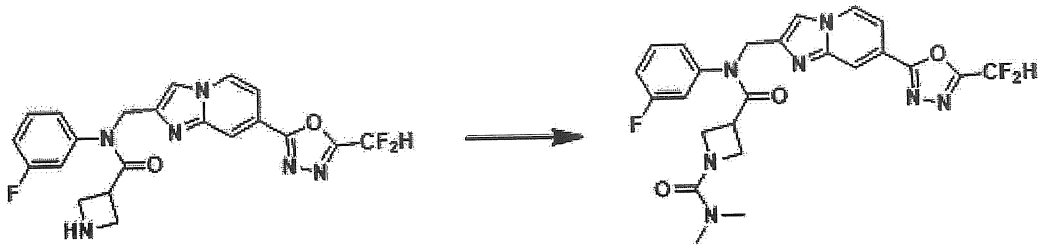


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, metyl carbocloridat (0,021 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 54,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37-8,33 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,17-6,78 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,78 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (tt, *J* = 8,9, 6,4 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 501,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 150: Tổng hợp hợp chất **4205**, *N3*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N3*-(3-flophenyl)-*N1*,*N1*-dimetylazetidin-1,3-dicarboxamit

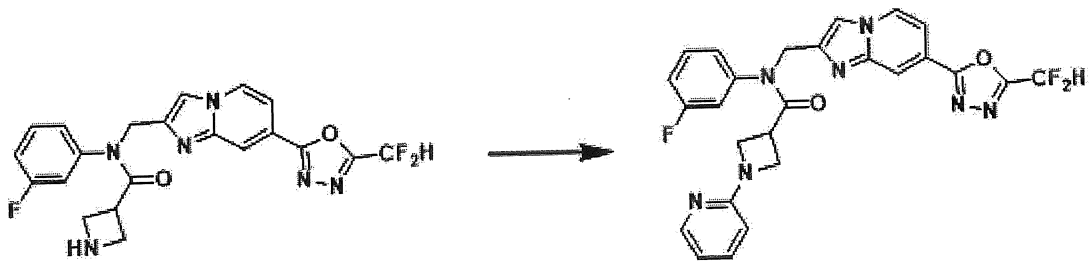


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, dimetylcarbamic clorua (0,024 g, 0,226 mmol), và trietylamin (0,047 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 41,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,15-6,77 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,36 (tt, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H);

LRMS (ES) m/z 514,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 151: Tổng hợp hợp chất **4206**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(pyridin-2-yl)azetidin-3-carboxamit

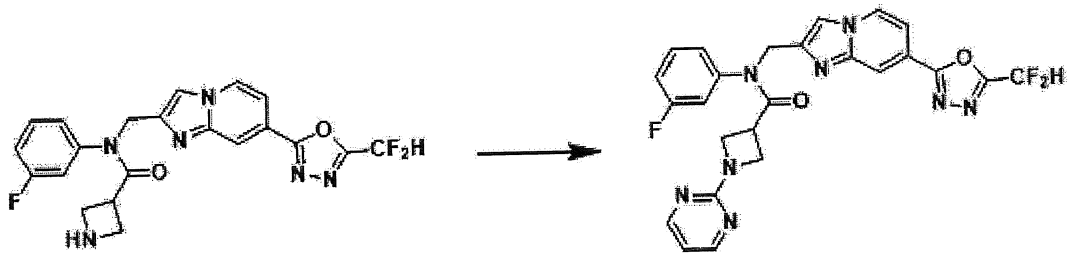


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 2-clopyridin (0,026 g, 0,226 mmol), xesi cacbonat (0,074 g, 0,226 mmol), và RuPhos paladi G2 (0,004 g, 0,006 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 30 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 20,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36-8,30 (m, 1H), 8,24 (ddd, *J* = 7,1, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 5,1, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,15-6,81 (m, 4H), 6,62 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 1,0 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H);

LRMS (ES) m/z 520,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 152: Tổng hợp hợp chất **4207**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(pyrimidin-2-yl)azetidin-3-carboxamit



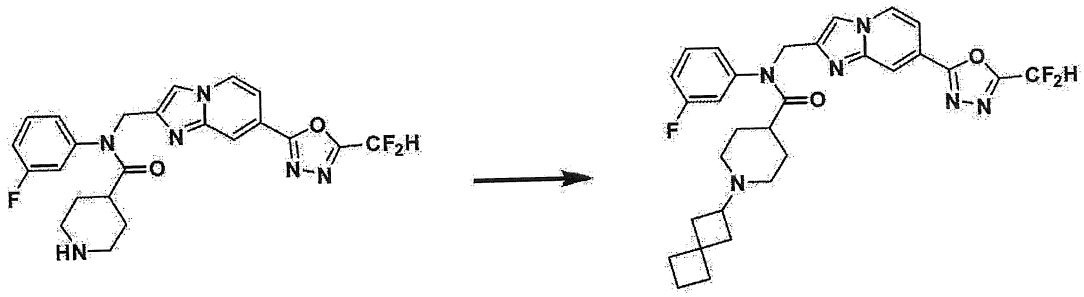
N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 133, 2-clopyrimidin (0,026 g, 0,226 mmol), và kali cacbonat (0,031 g, 0,226 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml)/*N*,*N*-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được bằng cách loại bỏ dung môi khỏi

hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó được chiết bằng diclometan. Tiếp đó, sản phẩm thu được được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 69,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35-8,29 (m, 3H), 8,24 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,2, 6,3 Hz, 1H), 7,16-6,80 (m, 4H), 6,56 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,54 (tt, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H);

LRMS (ES) m/z 521,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 153: Tổng hợp hợp chất **4618**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(spiro[3,3]heptan-2-yl)piperidin-4-carboxamit

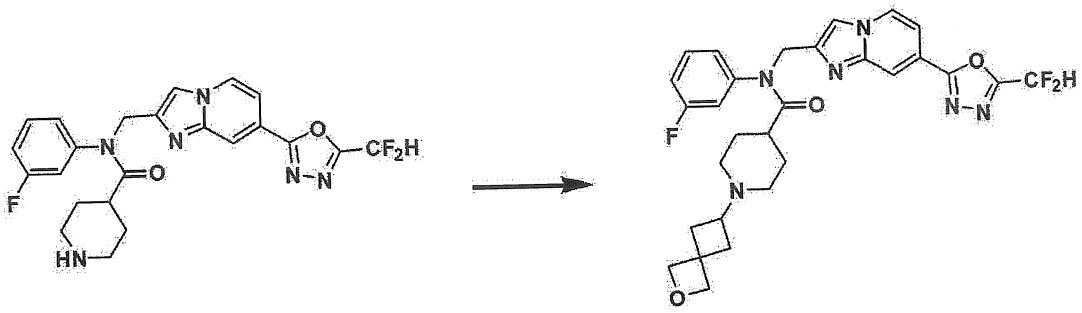


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,085 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, spiro[3,3]heptan-2-on (0,019 g, 0,170 mmol), axit axetic (0,011 ml, 0,085 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,054 g, 0,255 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 41,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 14,6, 8,2 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,13 (d, J = 41,6 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,24 (s,2H), 1,89 (dt, J = 53,6, 40,7 Hz, 12H), 1,57-1,37 (m, 2H);

LRMS (ES) m/z 565,5 (M^++1).

Ví dụ 154: Tổng hợp hợp chất **4619**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)piperidin-4-carboxamit

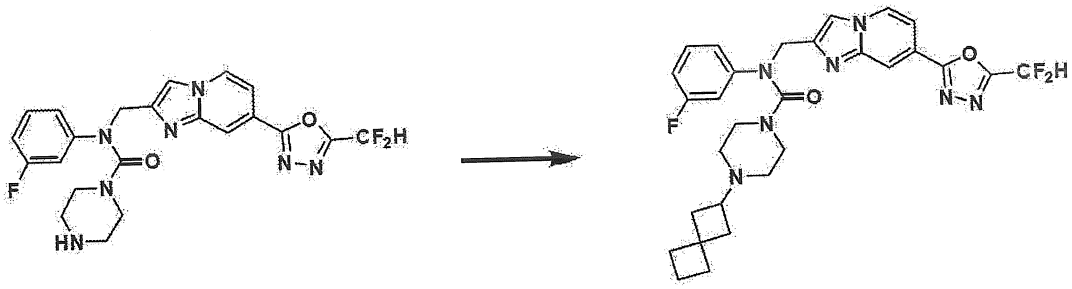


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperidin-4-carboxamit (0,040 g, 0,085 mmol) được sản xuất ở bước 3 của Ví dụ 93, 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on (0,019 g, 0,170 mmol), axit axetic (0,005 ml, 0,085 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,054 g, 0,255 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 41,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 14,5, 8,1 Hz, 1H), 7,14-6,79 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,30 (d, J = 47,7 Hz, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,50 (s, 2H);

LRMS (ES) m/z 568,2 (M^++1).

Ví dụ 155: Tổng hợp hợp chất **4620**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(spiro[3,3]heptan-2-yl)piperidin-4-carboxamit

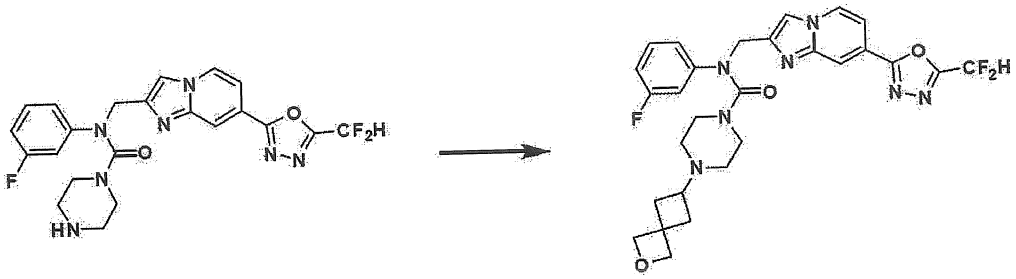


N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,040 g, 0,085 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, spiro[3,3]heptan-2-on (0,019 g, 0,170 mmol), axit axetic (0,005 ml, 0,085 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,054 g, 0,255 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 41,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,09-6,76 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,14 (d, J = 27,7 Hz, 6H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82 (dt, J = 8,1, 6,0 Hz, 3H);

LRMS (ES) m/z 566,4 (M^++1).

Ví dụ 156: Tổng hợp hợp chất **4621**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)-1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)piperidin-4-carboxamit



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-(3-flophenyl)piperazin-1-carboxamit (0,040 g, 0,085 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 54, 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on (0,019 g, 0,170 mmol), axit axetic (0,005 ml, 0,085 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,054 g, 0,255 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 41,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

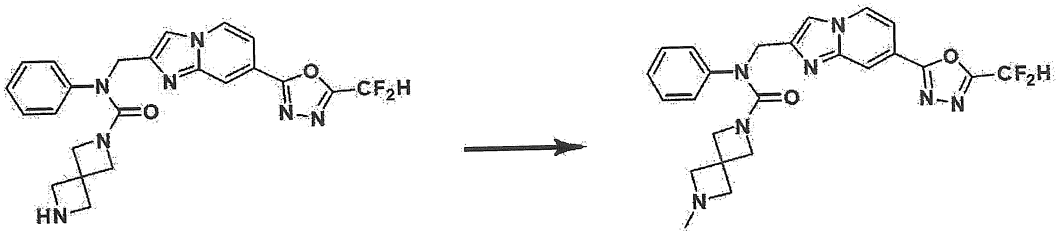
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,28 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,09-6,75 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,25-2,04 (m, 3H), 1,95 (d, J = 17,0 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 568,0 (M^++1).

Ví dụ 157: Tổng hợp hợp chất **4625**, *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-*N*-phenyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 6-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat

Bước 3. Tổng hợp hợp chất **4625**



N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxamit (0,172 g, 0,370 mmol) được sản xuất ở bước 2, formaldehit (0,022 g, 0,739 mmol), axit axetic (0,021 ml, 0,370 mmol), và natri triaxetoxybohydrua (0,235 g, 1,109 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; diclometan/metanol = 0% đến 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 56,4 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

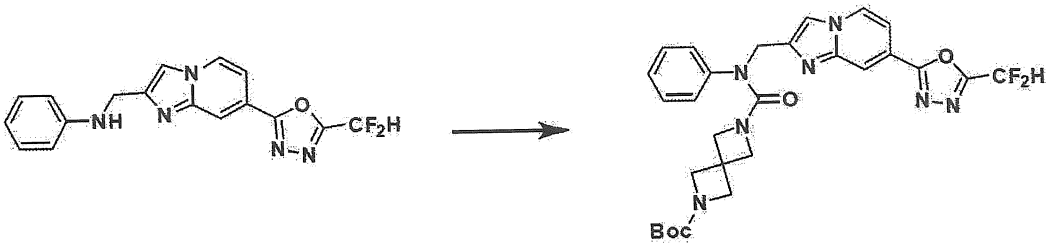
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (dt, J = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 54,3, 49,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,18 (s, 4H), 2,21 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 480,3 (M^++1).

Ví dụ 158: Tổng hợp hợp chất **6892**, tert-butyl 4-((3-flophenyl)((7-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat

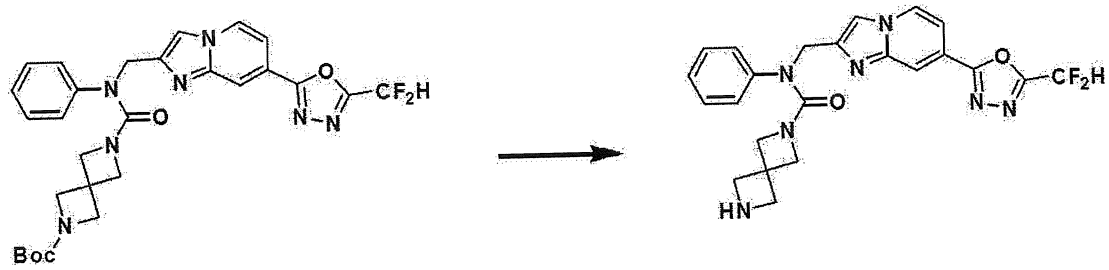
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)carbamat





N-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin (0,200 g, 0,586 mmol) được sản xuất trong Ví dụ 14, tert-butyl 2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (0,081 g, 0,410 mmol), triphosgen (0,174 g, 0,586 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,510 ml, 2,930 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 % đến 60 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,210 g, 63,4 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp *N*-((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)-*N*-phenyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxamit



Tert-butyl 6-(((7-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)(phenyl)carbamoyl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (0,210 g, 0,371 mmol) được sản xuất ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,569 ml, 7,426 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp, và hợp chất mong muốn (0,172 g, 99,5 %) thu được dưới dạng gel màu vàng mà không cần tinh chế thêm.

Tert-butyl (4-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)carbamat (2,600 g, 10,306 mmol) được sản xuất ở bước 2 của Ví dụ 2 và trietylamin (14,365 ml, 103,064 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (150 ml), và anhidrit trifloaxetic(7,279 ml, 51,532 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng và được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (30 ml) và hexan (100 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc, được tạo huyền phù, và được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn thu được được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,500 g, 44,1 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

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



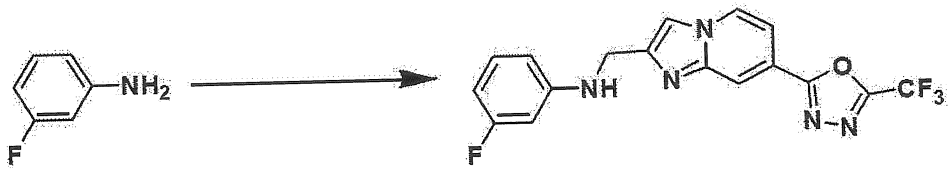
Tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)carbamat (1,500 g, 4,542 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (70 ml). Tiếp đó, axit trifloaxetic (6,956 ml, 90,835 mmol) được bổ sung ở 0°C, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa trong nước (50 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc và được tạo huyền phù, sau đó được lọc để thu được chất rắn. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,030 g, 98,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp 2-(2-(clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol



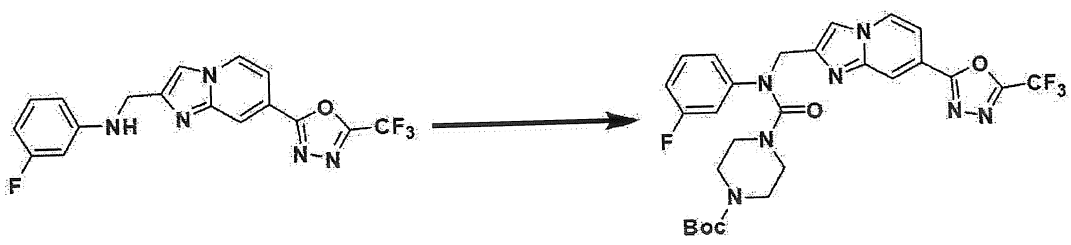
4-(5-(Triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-amin (1,100 g, 4,779 mmol) được sản xuất ở bước 2, 1,3-dicloropropan-2-on (1,214 g, 9,559 mmol), và natri hydro cacbonat (2,008 g, 23,897 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (60 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ, tiếp đó nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5 % đến 70 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,850 g, 58,8 %) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 4. Tổng hợp 3-Flo-*N*-((7-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin



3-(2-(Clometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,311 g, 1,028 mmol) được sản xuất ở bước 3, 3-floanilin (0,228 g, 2,055 mmol), kali cacbonat (0,213 g, 1,541 mmol), và kali iotua (0,085 g, 0,514 mmol) được hòa tan trong *N*,*N*-dimetylformamit (6 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. An aqueous *N*-amoni clorua solution được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô bằng magiê sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 50 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 12,9 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 6892



3-Flo-*N*-((7-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)metyl)anilin (0,050 g, 0,133 mmol) được sản xuất ở bước 4, bis(triclometyl)cacbonat (0,039 g, 0,133 mmol), và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,115 ml, 0,663 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml), và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Tiếp đó, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,032 g, 0,172 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, được chiết bằng diclometan, và được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp hữu cơ, tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; etyl axetat/hexan = 0% đến 100 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 51,3 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, Axetone-d6) δ 8,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,14 (ddt, J = 8,0, 5,3, 2,3 Hz, 2H), 6,86 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,28 (qd, J = 6,2, 5,0, 2,5 Hz, 8H), 1,42 (s, 10H);

LRMS (ES) m/z 591,1 (M^++1).

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

<Ví dụ thí nghiệm 1> Thử nghiệm ức chế hoạt động của enzym HDAC trong ống nghiệm

Để xác nhận độ chọn lọc của các dẫn xuất có công thức hóa học I theo sáng chế đối với HDAC6 thông qua các thí nghiệm ức chế hoạt động enzym HDAC1 và HDAC6, thí nghiệm so sánh đã được thực hiện bằng cách sử dụng vật liệu đã được phát triển làm nhóm đối chứng.

Hoạt động của enzym HDAC được đo bằng Bộ công cụ phát hiện thuốc bằng huỳnh quang (Fluorimetric Drug Discovery Kit) HDAC (Công ty Enzo Life Sciences, BML-AK511, 516). Đối với thử nghiệm hoạt động của enzym HDAC1, HDAC1 tái tổ hợp ở người (BML-SE456) được sử dụng làm nguồn enzym và Fluor de Lys®-SIRT1 (BNL-KI177) được sử dụng làm cơ chất. Sau khi phân phối các hợp chất đã pha loãng 5 lần vào đĩa 96 giếng, 0,3 μg enzym và 10 μM cơ chất được thêm vào mỗi giếng của đĩa và để phản ứng ở 30°C trong 60 phút. Tiếp theo, Fluor de Lys® Developer II (BML-KI176) được thêm

vào và được cho phản ứng trong 30 phút để hoàn thành phản ứng, sau đó các giá trị huỳnh quang (Ex 360, Em 460) được đo bằng thiết bị đọc đĩa nhiều giếng (Flexstation 3, Molecular Device). Các enzym HDAC6 được kiểm tra bằng cách sử dụng HDAC6 tái tổ hợp ở người (382180) từ công ty Calbiochem, theo cùng một quy trình như phương pháp kiểm tra hoạt tính của enzym HDAC1. Đối với các giá trị kết quả cuối cùng, các giá trị IC50 tương ứng được tính toán bằng chương trình GraphPad Prism 4.0 và kết quả của chúng được tóm tắt ở Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5. Kết quả xét nghiệm ức chế hoạt động enzym HDAC

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
1	3009	>50.000	75,2	631
2	3585	>50.000	129,5	386
3	3586	>50.000	330,4	151
4	3587	>50.000	334,4	ISO
5	3588	>50.000	244,1	205
6	3589	>50.000	530,3	94
7	3550	>50.000	432,0	116
e	3591	>50.000	1,064	47
9	3592	>50.000	457,4	109
10	3593	>50.000	261,4	191
n	3594	>50.000	564,4	89
12	3595	>50.000	444,5	112
13	3596	>50.000	312,9	160
14	3668	>50.000	167,4	299
15	3669	>50.000	117,4	426
16	3670	>50.000	221,2	226
17	3671	>50.000	157,0	318
18	3672	>50.000	107,7	464
19	3673	>50.000	400,2	125
20	3674	>50.000	390,8	128
2L	3675	>50.000	124,8	401
22	3676	>50.000	141,4	354

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
23	3677	>50.000	255,0	196
24	3678	>50.000	294,0	170
25	3679	>50.000	146,8	341
26	3719	>50.000	211,1	237
27	3720	>50.000	412,6	121
28	3721	>50.000	406,5	123
29	3722	>50.000	287,3	174
30	3723	>50.000	240,1	174
31	3724	>50.000	892,7	56
32	3725	>50.000	177,4	282
33	3782	>50.000	67,6	740
34	3783	>50.000	71,8	696
35	3784	>50.000	68,8	727
36	3785	>50.000	114,3	437
37	4033	>50.000	93,0	538
38	4034	>50.000	103,0	485
39	4035	>50.000	297,5	168
40	4036	>50.000	155,7	321
41	4037	>50.000	123,9	404
42	4038	>50.000	130,8	382
43	4039	>50.000	147,8	338
44	4040	>50.000	118,8	421
45	4041	>50.000	259,2	193
46	4042	>50.000	254,2	197
47	4043	>50.000	165,6	302
48	4044	>50.000	130,2	384
49	4045	>50.000	127,5	392
50	4046	>50.000	125,0	400
51	4047	>50.000	125,0	400
52	4048	>50.000	246,8	203
53	4049	>50.000	92,8	539
54	4083	>50.000	464,9	108

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
87	4127	>50.000	612,2	82
88	4128	>50.000	315,3	159
89	4129	>50.000	401,5	125
90	4130	>50.000	375,4	133
91	4131	>50.000	547,0	91
92	4132	>50.000	655,2	76
93	4137	>50.000	176,9	283
94	4138	>50.000	171,2	292
95	4139	>50.000	124,0	403
96	4140	>50.000	203,1	246
97	4141	>50.000	244,8	204
98	4142	>50.000	214,1	234
99	4143	>50.000	149,3	335
100	4144	>50.000	242,7	206
101	4145	>50.000	230,1	217
102	4146	>50.000	243,0	206
103	4147	>50.000	395,9	126
104	4149	>50.000	149,4	335
105	4150	>50.000	214,0	234
106	4151	>50.000	203,9	245
107	4152	>50.000	204,1	245
108	4153	>50.000	137,9	363
109	4154	>50.000	229,1	218
lio	4155	>50.000	352,0	142
111	4156	>50.000	139,1	359
112	4157	>50.000	163,5	306
113	4158	>50.000	446,7	112
114	4159	>50.000	425,0	118
115	4160	>50.000	202,1	247
116	4161	>50.000	223,2	224
117	4162	>50.000	358,3	140
lie	4163	>50.000	410,5	122

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
55	4084	>50.000	272,5	183
56	4085	>50.000	214,2	233
57	4086	>50.000	201,1	249
58	4087	>50.000	233,4	214
59	4088	>50.000	320,3	156
60	4089	>50.000	442,8	113
61	4090	>50.000	231,9	216
62	4091	>50.000	257,3	194
63	4092	>50.000	266,8	187
64	4093	>50.000	195,2	256
65	4094	>50.000	232,4	215
66	4095	>50.000	270,4	185
67	4096	>50.000	413,4	121
68	4097	>50.000	149,4	335
69	4098	>50.000	153,8	325
70	4099	>50.000	138,7	360
71	4100	>50.000	468,4	107
72	4101	>50.000	107,8	464
73	4102	>50.000	305,3	164
74	4103	>50.000	200,8	249
75	4115	>50.000	353,6	141
76	4116	>50.000	314,0	159
77	4117	>50.000	376,9	133
78	4118	>50.000	331,8	151
79	4119	>50.000	402,4	124
80	4120	>50.000	509,1	98
81	4121	>50.000	411,4	122
82	4122	>50.000	353,0	142
83	4123	>50.000	306,6	163
84	4124	>50.000	340,9	147
85	4125	>50.000	329,2	152
86	4126	>50.000	403,8	124

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
119	4164	>50.000	340,3	147
120	4165	>50.000	413,2	121
121	4166	>50.000	254,0	197
122	4167	>50.000	447,0	112
123	4168	>50.000	399,6	125
124	4169	>50.000	815,3	61
125	4170	>50.000	347,2	144
126	4171	>50.000	355,3	141
127	4172	>50.000	271,8	184
128	4173	>50.000	312,2	160
129	4174	>50.000	298,4	168
130	4175	>50.000	380,6	131
131	4176	>50.000	250,8	199
132	4177	>50.000	244,4	205
133	4188	>50.000	373,3	134
134	4189	>50.000	158,6	315
135	4190	>50.000	126,5	395
136	4191	>50.000	134,1	373
137	4192	>50.000	110,6	452
138	4193	>50.000	138,6	361
139	4194	>50.000	132,0	379
140	4195	>50.000	191,9	261
141	4196	>50.000	181,0	276
142	4197	>50.000	241,9	207
143	4198	>50.000	184,6	271
144	4199	>50.000	250,1	200
145	4200	>50.000	219,7	228
146	4201	>50.000	282,7	177
147	4202	>50.000	182,4	274
148	4203	>50.000	169,7	295
149	4204	>50.000	186,8	268
150	4205	>50.000	143,8	348

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 <nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
151	4206	>50.000	138,5	361
152	4207	>50.000	167,8	298
153	4618	>50.000	162	308
154	4619	>50.000	197	253
155	4620	>50.000	263	190
156	4621	>50.000	153	326
157	4625	>50.000	98	510
158	6892	>50.000	2.358	21,2

Như được trình bày ở Bảng 5 trên đây, từ kết quả của thử nghiệm ức chế hoạt động đối với HDAC1 và HDAC6, các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, các đồng phân quang học của chúng, hoặc các muối dược dụng của chúng đã thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc đối với HDAC6 cao hơn khoảng 21 đến khoảng 740 lần.

Ví dụ thí nghiệm 2. Phân tích trong ống nghiệm (*in vitro*) về ảnh hưởng của chất ức chế đặc hiệu HDAC6 đối với quá trình vận chuyển theo trục ty thể

Ảnh hưởng của các chất ức chế đặc hiệu HDAC6 lên quá trình vận chuyển theo trục ty thể đã được phân tích. Cụ thể, để xác nhận xem liệu các dẫn xuất có công thức hóa học I theo sáng chế có hay không tác dụng ức chế chọn lọc đối với hoạt động HDAC6 và tăng quá trình axetyl hóa của tubulin, là cơ chất chính của HDAC6, do đó cải thiện tốc độ vận chuyển theo trục ty thể bị làm giảm xuống do xử lý amyloid-beta ở các sợi trục thần kinh, thí nghiệm so sánh được thực hiện bằng cách sử dụng vật liệu đã được phát triển làm nhóm đối chứng.

Tế bào thần kinh hải mã từ phôi chuột Sprague-Dawley (SD) ở ngày phôi 17-18 (E17-18) được nuôi cấy trong 7 ngày trong đĩa nuôi cấy phủ chất nền ngoại bào để tạo ảnh, và sau đó được xử lý với đoạn peptit amyloid-beta 1M. Sau 24 giờ, hợp chất được xử lý vào ngày thứ 8 của quá trình nuôi cấy trong ống nghiệm, và 3 giờ sau, được xử lý bằng MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA) trong 5 phút cuối cùng để nhuộm ty thể. Đối với sự vận chuyển theo trục của ty thể tế bào thần kinh nhuộm màu, tốc độ vận chuyển của mỗi ty thể được xác định bằng phần mềm phân tích IMARIS

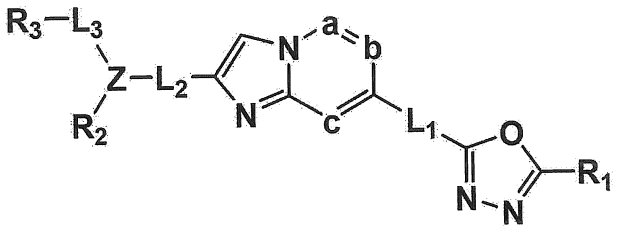
(BITPLANE, Zurich, Thụy Sĩ) bằng cách chụp ảnh bằng kính hiển vi đồng tiêu (Leica 5P8; Leica Microsystems, Anh) ở khoảng thời gian 1 giây trong 1 phút.

Kết đã khẳng định được rằng các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, các đồng phân quang học của chúng hoặc các muối dược dụng của chúng thể hiện tác dụng cải thiện tốc độ vận chuyển theo trục ty thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I dưới đây, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

[Công thức hóa học I]



trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

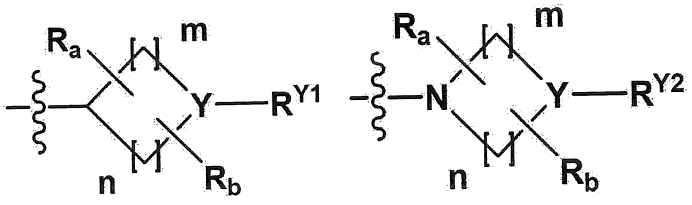
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4, trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl);

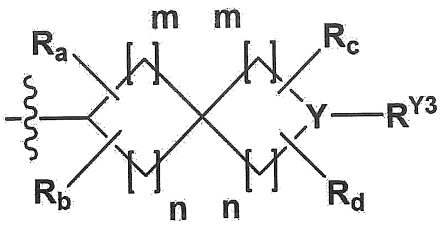
Z là N, O, S, hoặc trống (không có gì), trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp;

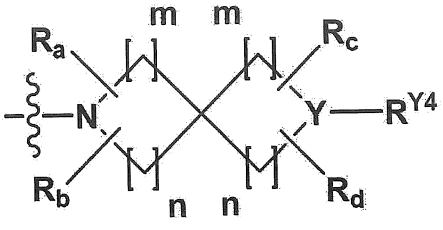
R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

R_2 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-R^A, -C(=O)-OR^B hoặc -C(=O)-NR^CR^D, trong đó khi Z là O hoặc S, R_2 là trống (không có gì);

R^A là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -aryl, dị aryl (-heteroaryl), -$NR^{A1}R^{A2}$,





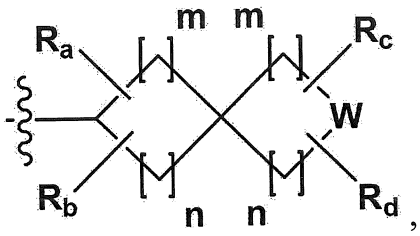
hoặc


;

R^B đến R^D độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -aryl hoặc -heteroaryl;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$,

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -H, -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) , -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-$NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, nhóm bảo vệ amin, hoặc



,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, heteroaryl và -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O;

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y1} đến R^{Y4} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1, 2 hoặc 3;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl và -heteroaryl;

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F, Cl, Br hoặc I.

2. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1, trong đó trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

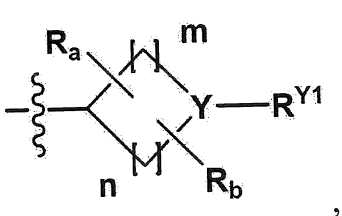
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4, trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X;

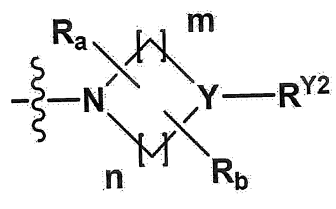
Z là N, O, hoặc trống (không có gì), trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp;

R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

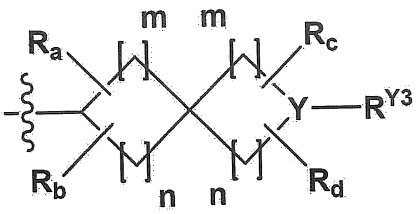
R_2 là -H, -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -C(=O)-R^A, trong đó khi Z là O, R_2 là trống (không có gì);

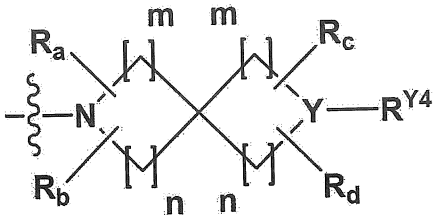
R^A là -$NR^{A1}R^{A2}$,



,


,

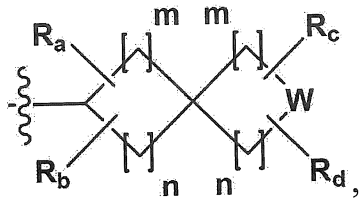


hoặc


;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-$NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, hoặc



,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl và heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc $-CF_3$; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O;

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y1} đến R^{Y4} là trống (không có gì);

m hoặc n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl;

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F, Cl hoặc Br.

3. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 2, trong đó trong công thức hóa học I trên đây,

L_1 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0alkyl)-;

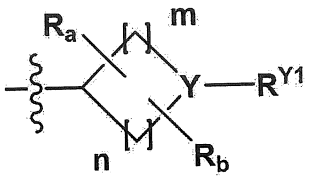
L_2 là -(C_1 alkyl)-;

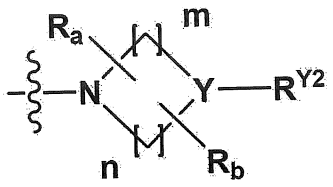
a, b và c là CR_4, trong đó R_4 là -H hoặc -X;

Z là N, O, hoặc trống (không có gì), trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp;

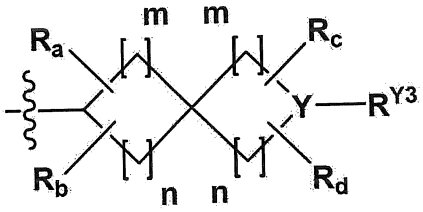
R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

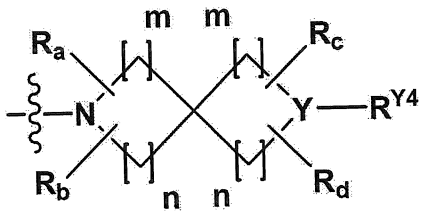
R_2 là -H hoặc $-C(=O)-R^A$, trong đó Z là O, R_2 là trống (không có gì);

R^A là 

, 

,

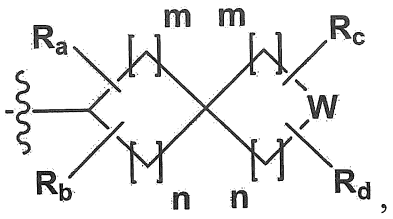


hoặc 

;

Y là N;

R^{Y1} đến R^{Y4} độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), $-C(=O)-(C_1$-C_4 alkyl), $-C(=O)-O(C_1$-C_4 alkyl), $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, $-C(=O)-(C_3$-C_7 xycloalkyl), $-C(=O)-(C_2$-C_6 heteroxycloalkyl), $-S(=O)_2-(C_1$-C_4 alkyl), -heteroaryl, hoặc



trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là CH_2 hoặc O;

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl);

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F hoặc Cl.

4. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 2, trong đó trong công thức hóa học I trên đây,

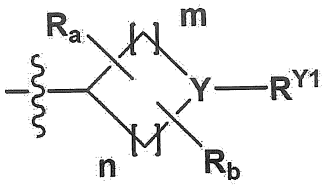
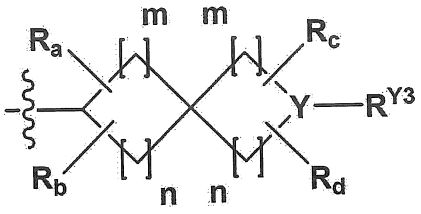
L_1, L_2 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4, trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X;

Z là N;

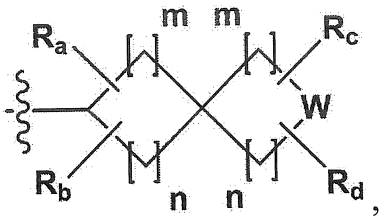
R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

R_2 là -C(=O)-R^A;

R^A là  hoặc  ;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y1} và R^{Y3} độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-$NR^{A3}R^{A4}$, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, hoặc

 ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) và -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl và heteroaryl có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O;

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y1} và R^{Y3} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl;

R^{A3} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F, Cl hoặc Br.

5. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 2, trong đó trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

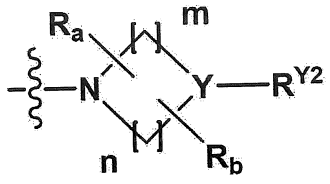
a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4, trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X;

Z là N;

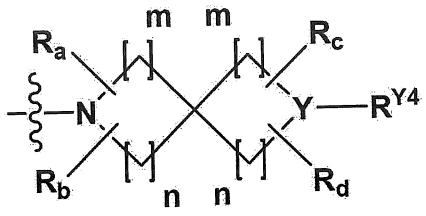
R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-C(=O)-R^A$;

R^A là $-NR^{A1}R^{A2}$,



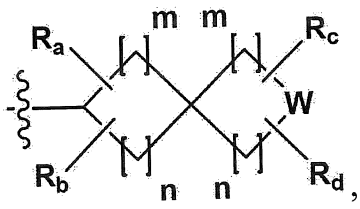
hoặc



;

Y là N, CH, O hoặc $S(=O)_2$;

khi Y là N hoặc CH, R^{Y2} và R^{Y4} độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), $-C(=O)-(C_1$-C_4 alkyl), $-C(=O)-O(C_1$-C_4 alkyl), $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$, $-C(=O)-(C_3$-C_7 xycloalkyl), $-C(=O)-(C_2$-C_6 heteroxycloalkyl), $-S(=O)_2-(C_1$-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, hoặc



,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), $-C(=O)-(C_1$-C_4 alkyl), $-C(=O)-(C_3$-C_7 xycloalkyl), $-C(=O)-(C_2$-C_6 heteroxycloalkyl) và $-S(=O)_2-(C_1$-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH; ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi

-(C_1-C_4 alkyl), -O-(C_1-C_4 alkyl), -X, -OH hoặc -CF_3; -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -heteroaryl có thể chứa nguyên tử N, O hoặc S trong vòng; và W là NH, CH_2 hoặc O;

khi Y là O hoặc $S(=O)_2$, R^{Y2} và R^{Y4} là trống (không có gì);

m và n độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

R_a đến R_d độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl;

R^{A1} đến R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

X là F, Cl hoặc Br.

6. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 2, trong đó trong công thức hóa học I trên đây,

L_1, L_2 là L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_1 alkyl)-;

a, b và c độc lập với nhau là N hoặc CR_4, trong đó a, b và c không thể là N đồng thời, và R_4 là -H hoặc -X;

Z là N, O, hoặc trống (không có gì), trong đó khi Z là trống (không có gì), R_2 cũng là trống (không có gì), và L_2 và L_3 được liên kết trực tiếp;

R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

R_2 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), trong đó khi Z là O, R_2 là trống (không có gì);

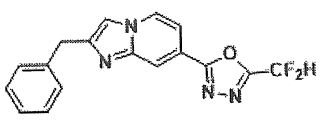
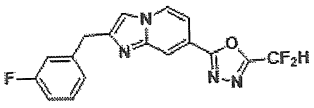
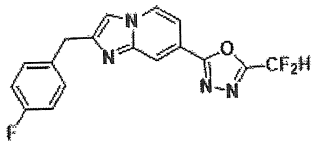
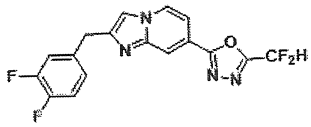
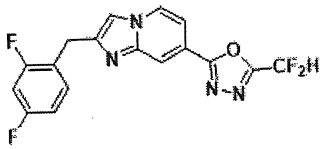
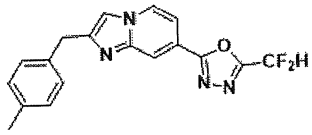
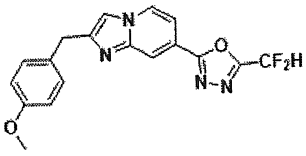
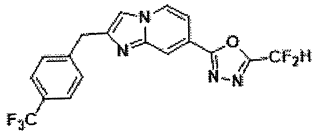
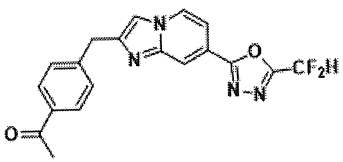
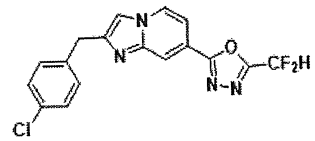
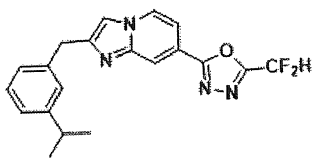
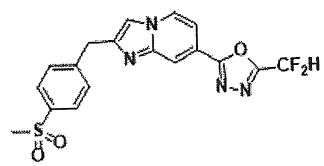
R_3 là -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một -H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6heteroxycloalkyl), -adamantyl, -aryl và -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau

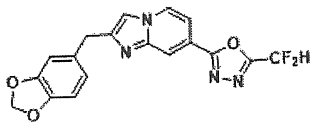
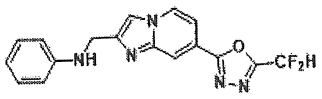
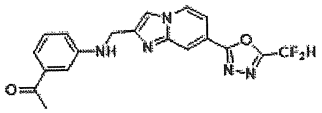
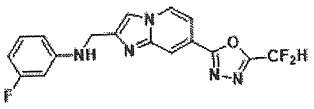
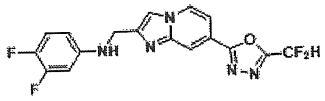
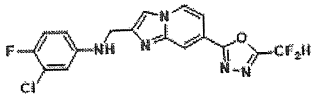
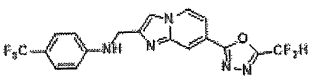
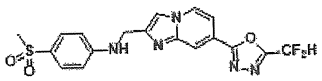
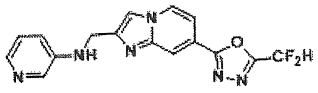
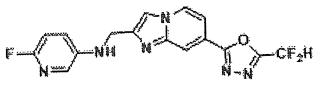
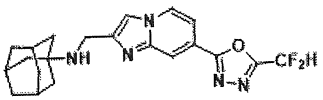
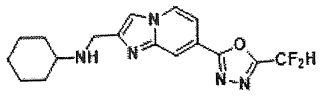
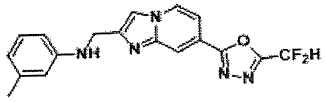
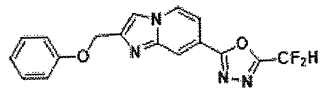
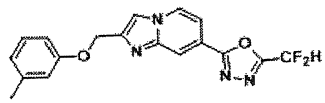
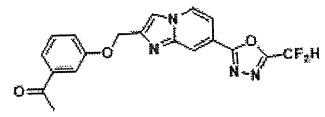
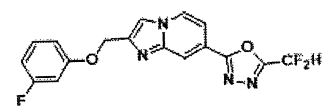
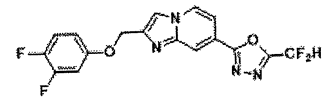
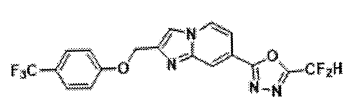
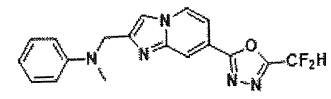
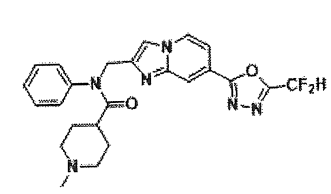
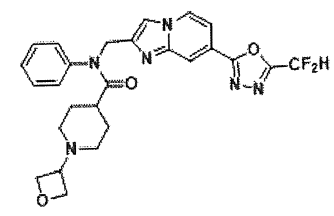
bởi -X, -OH, -(C_1-C_4 alkyl), -O(C_1-C_4 alkyl), -(C=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -$NR^{A5}R^{A6}$, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, hoặc -heteroaryl;

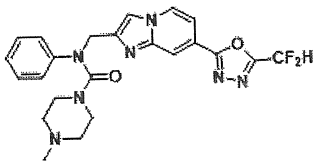
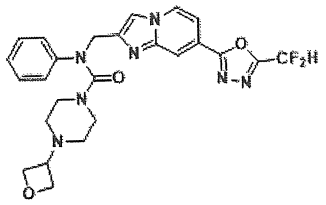
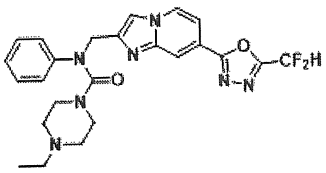
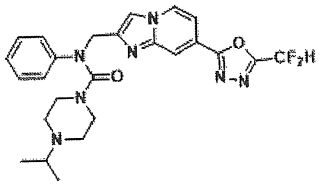
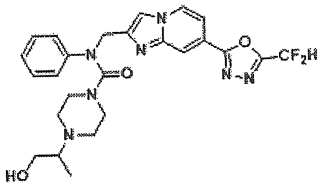
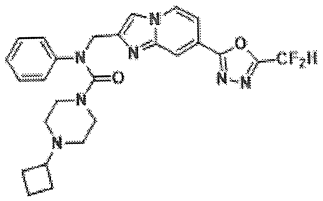
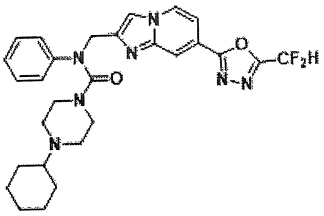
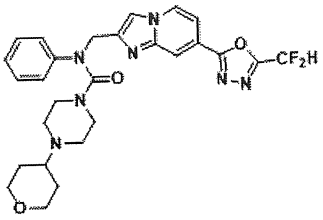
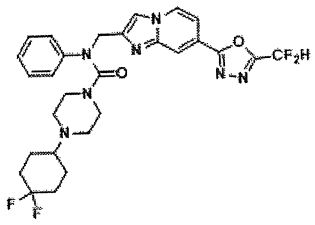
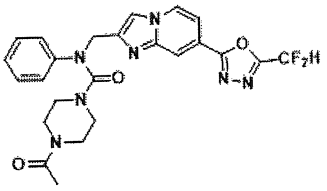
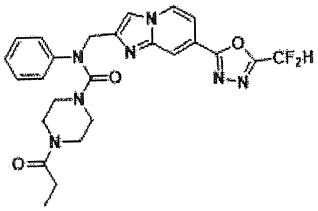
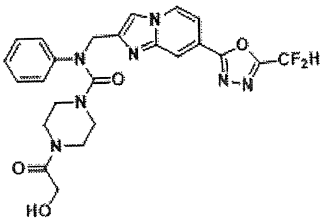
R^{A5} và R^{A6} độc lập với nhau là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl); và

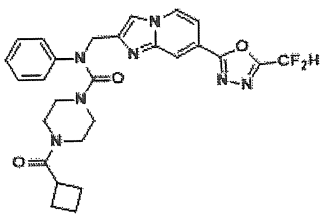
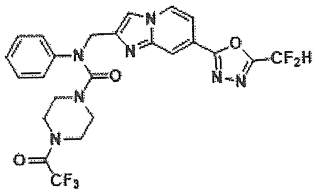
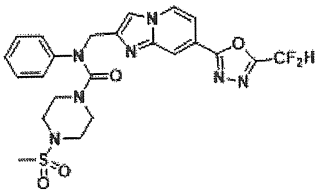
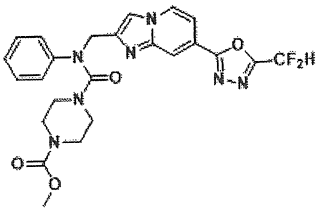
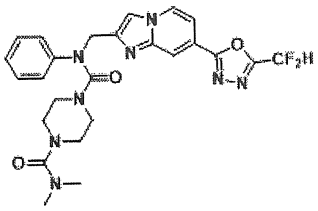
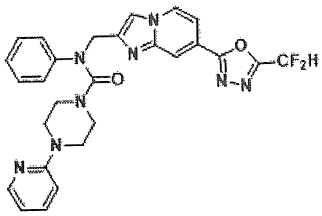
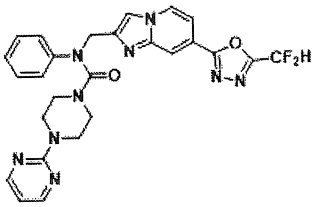
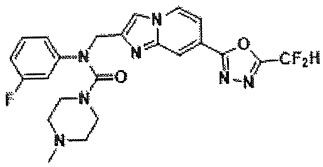
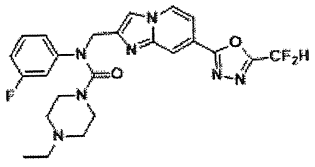
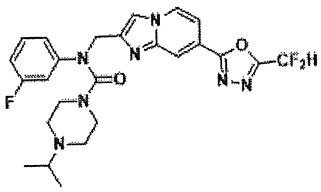
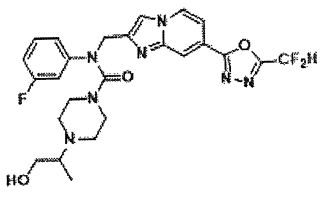
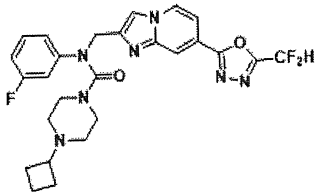
X là F, Cl hoặc Br.

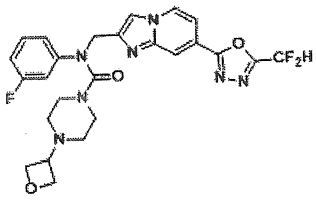
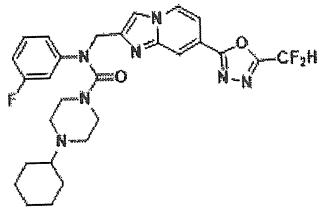
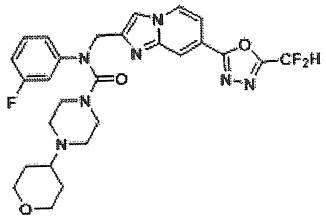
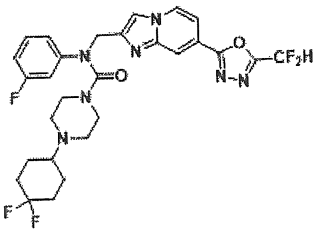
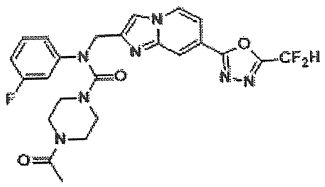
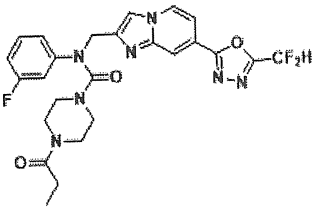
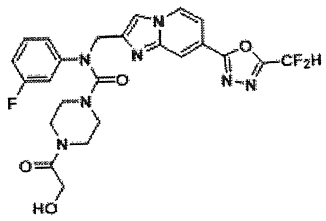
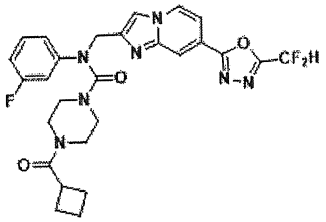
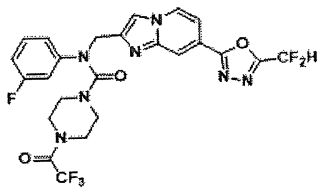
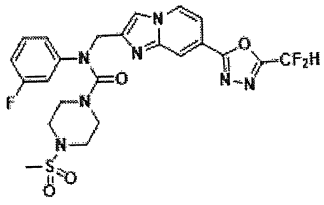
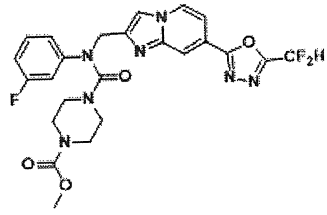
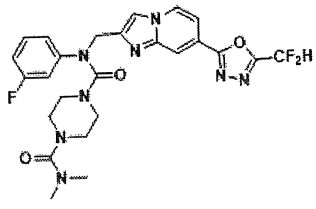
7. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1, trong đó dẫn xuất là hợp chất bất kỳ được liệt kê trên bảng sau đây:

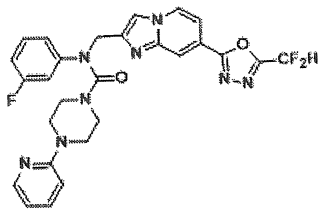
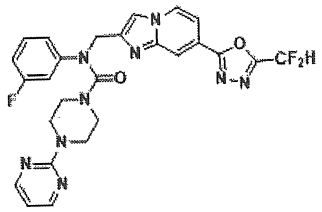
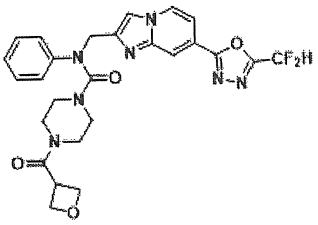
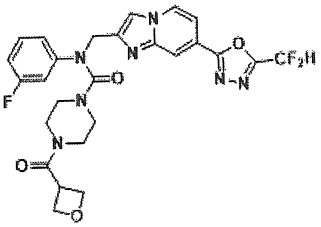
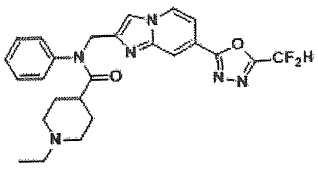
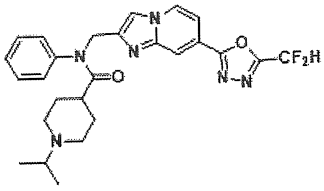
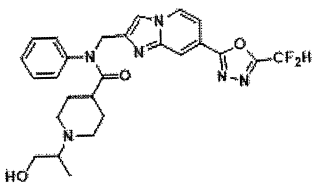
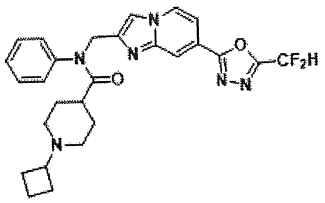
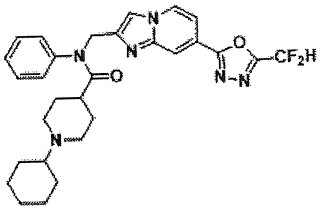
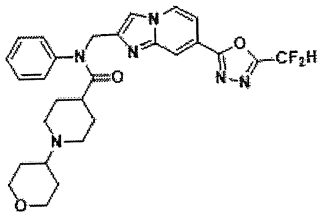
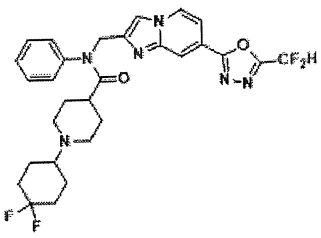
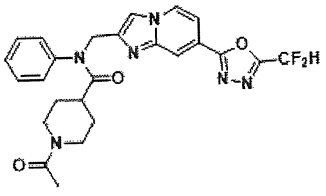
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	

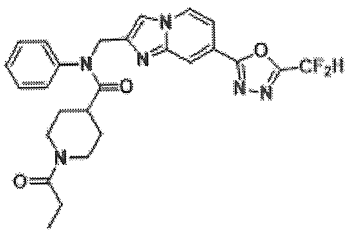
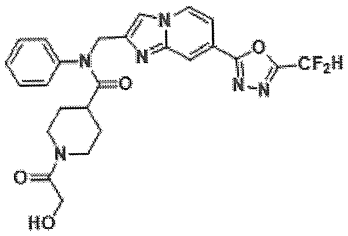
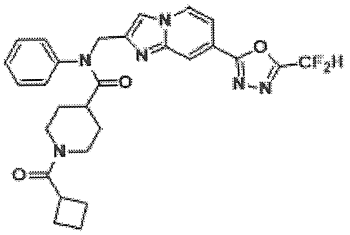
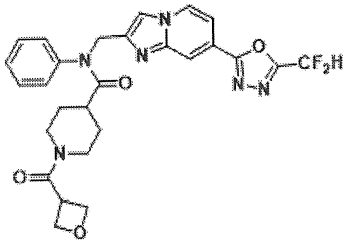
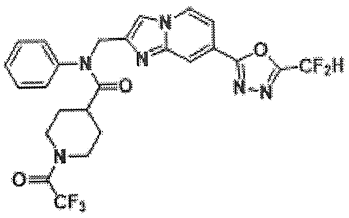
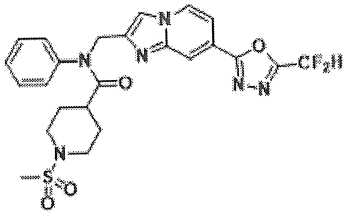
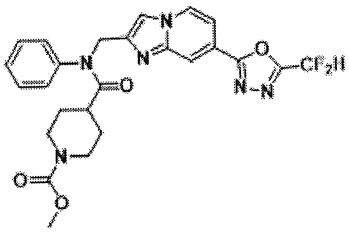
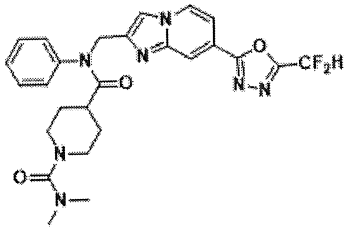
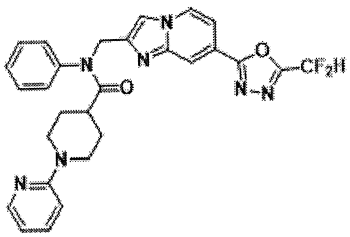
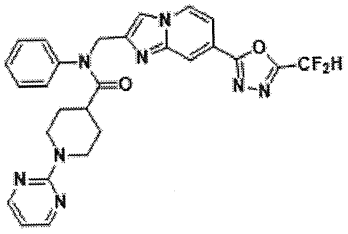
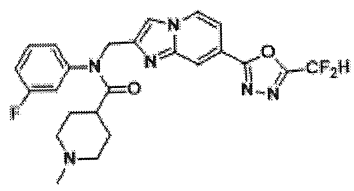
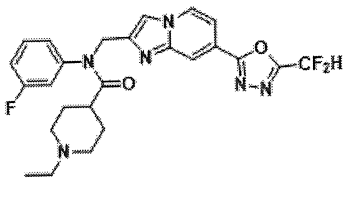
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	
31	3724		32	3725	
33	3782		34	3783	

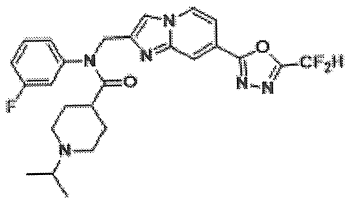
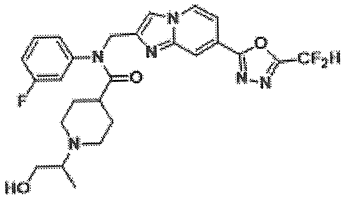
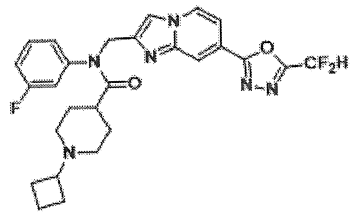
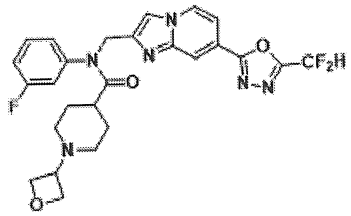
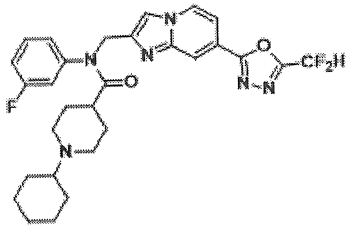
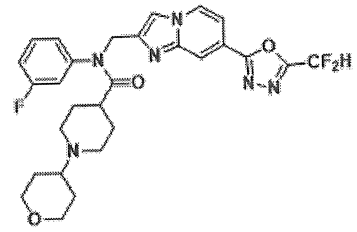
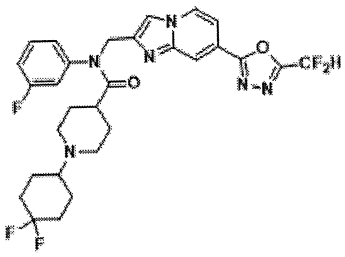
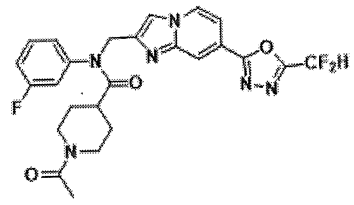
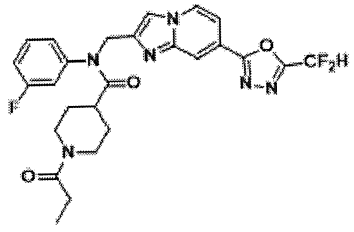
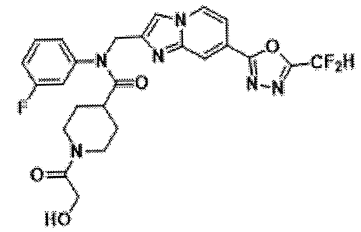
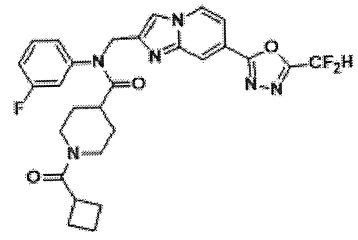
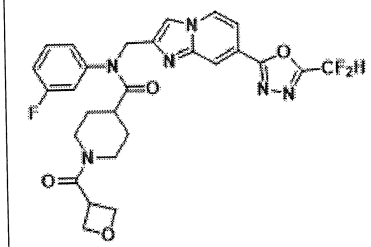
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	
39	4035		40	4036	
41	4037		42	4038	
43	4039		44	4040	
45	4041		46	4042	

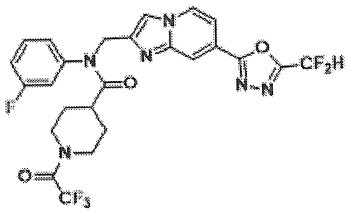
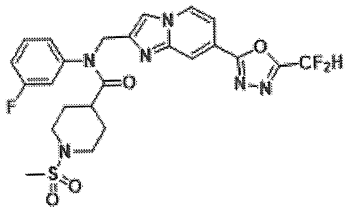
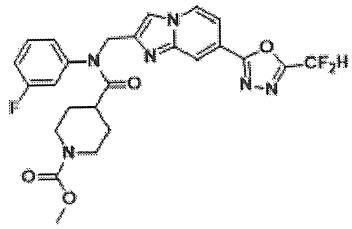
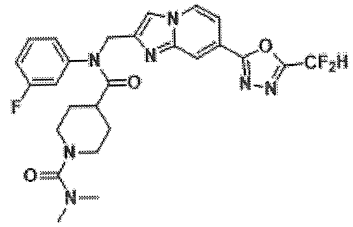
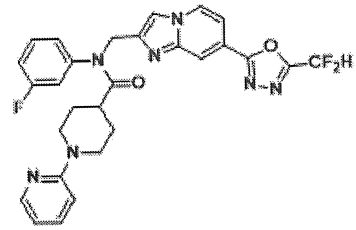
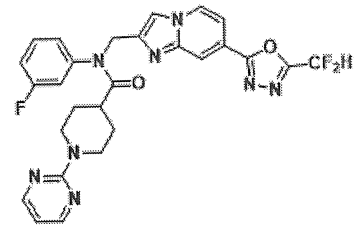
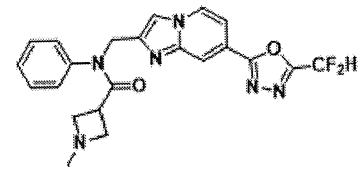
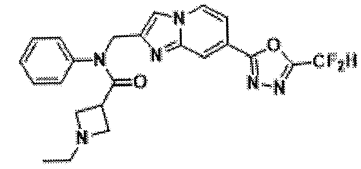
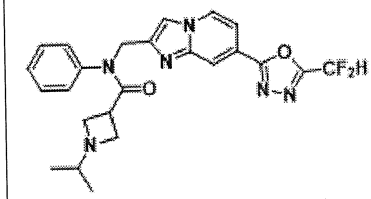
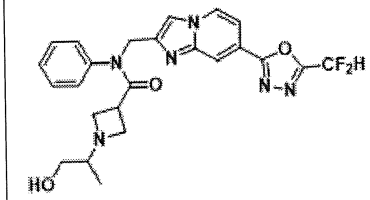
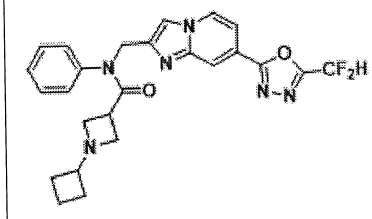
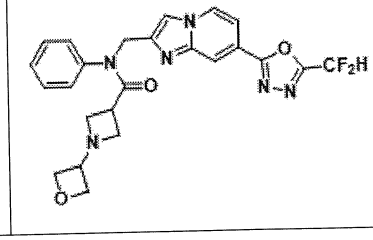
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
47	4043		48	4044	
49	4045		50	4046	
51	4047		52	4048	
53	4049		54	4083	
55	4084		56	4085	
57	4086		58	4087	

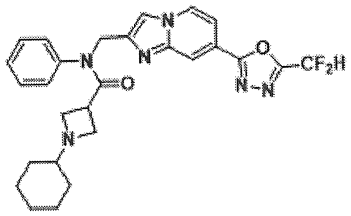
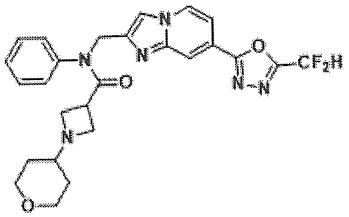
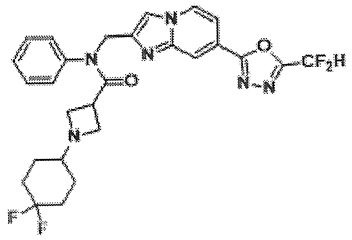
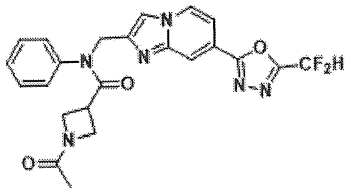
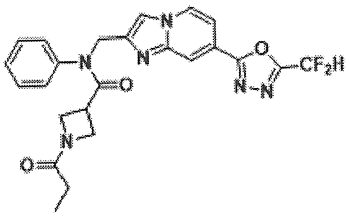
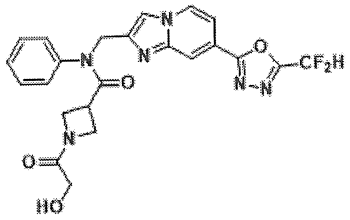
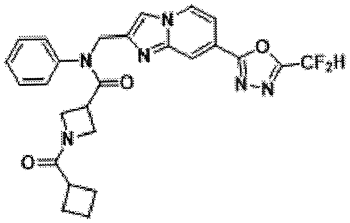
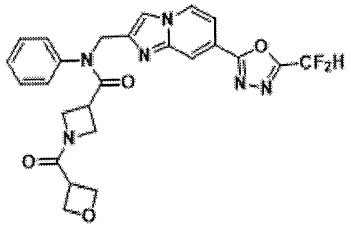
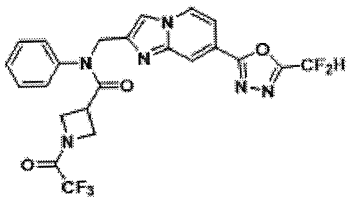
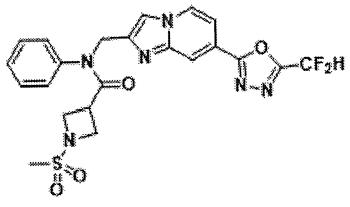
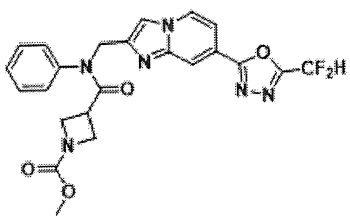
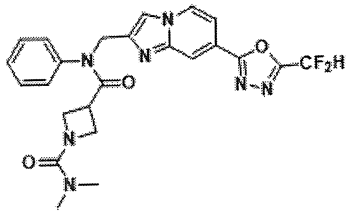
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
59	4088		60	4089	
61	4090		62	4091	
63	4092		64	4093	
65	4094		66	4095	
67	4096		68	4097	
69	4098		70	4099	

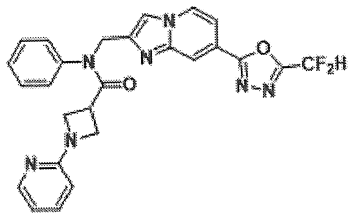
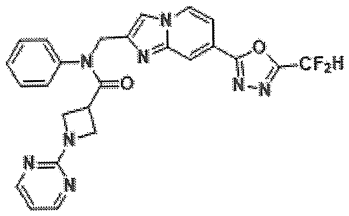
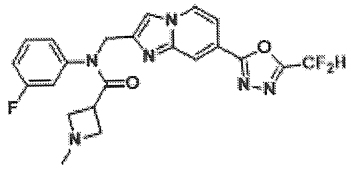
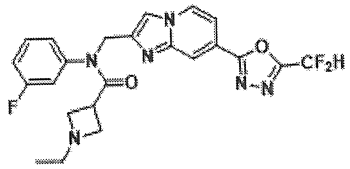
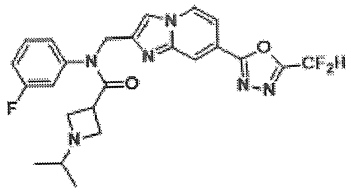
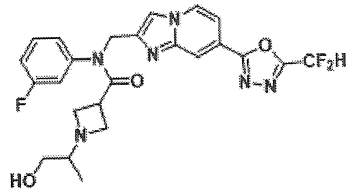
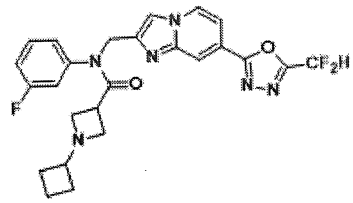
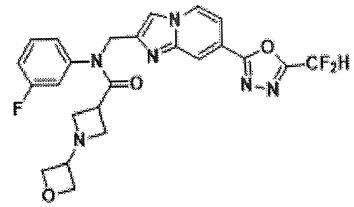
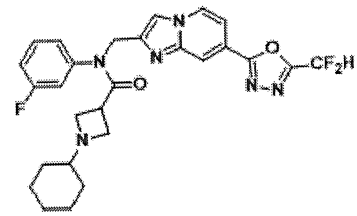
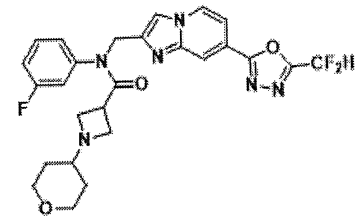
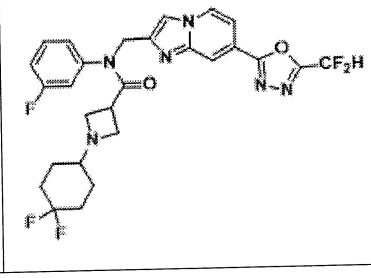
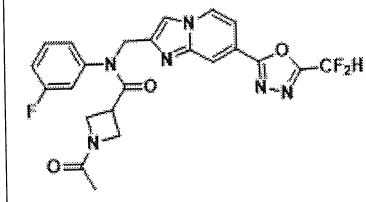
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	4100		72	4101	
73	4102		74	4103	
75	4115		76	4116	
77	4117		78	4118	
79	4119		80	4120	
81	4121		82	4122	

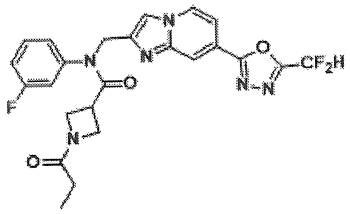
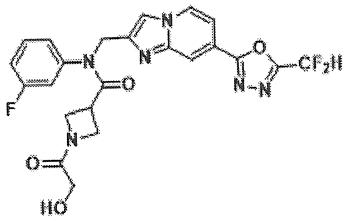
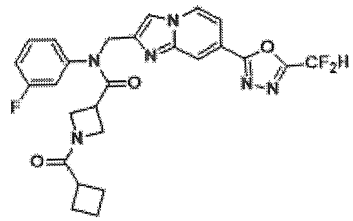
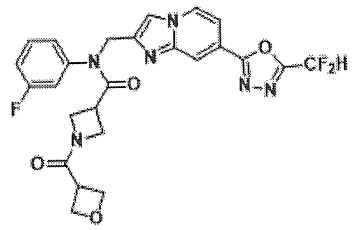
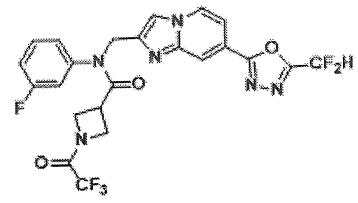
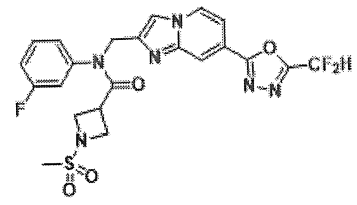
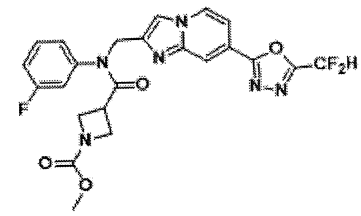
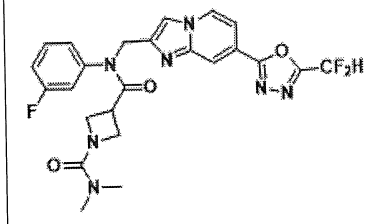
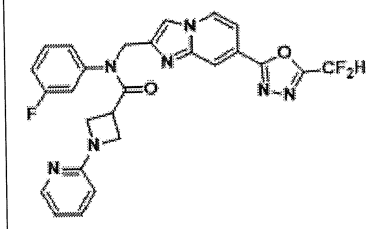
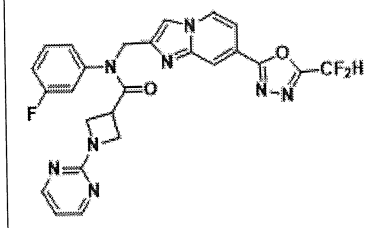
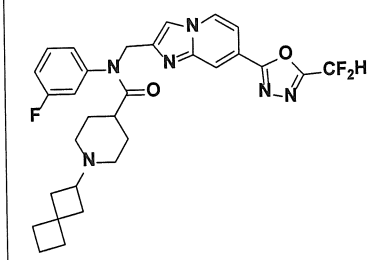
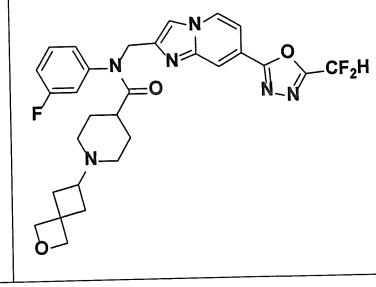
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
83	4123		84	4124	
85	4125		86	4126	
87	4127		88	4128	
89	4129		90	4130	
91	4131		92	4132	
93	4137		94	4138	

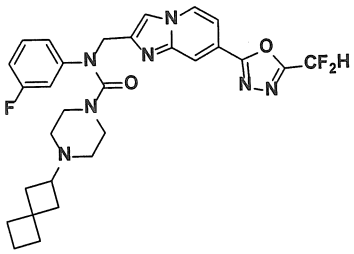
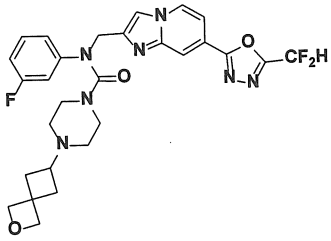
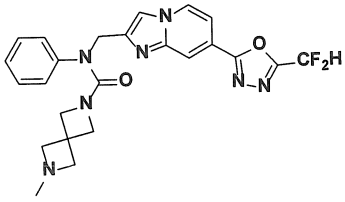
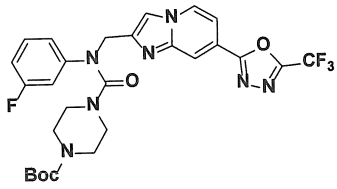
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
95	4139		96	4140	
97	4141		98	4142	
99	4143		100	4144	
101	4145		102	4146	
103	4147		104	4149	
105	4150		106	4151	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
107	4152		108	4153	
109	4154		110	4155	
111	4156		112	4157	
113	4158		114	4159	
115	4160		116	4161	
117	4162		118	4163	

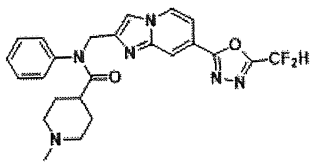
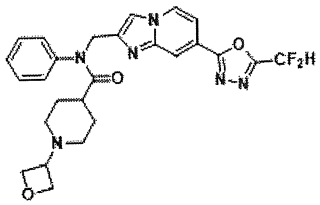
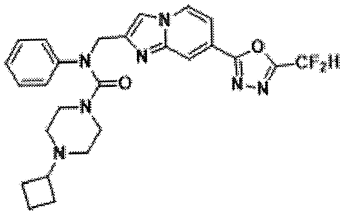
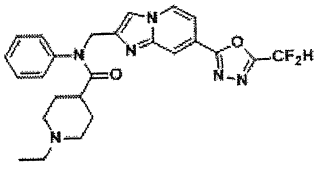
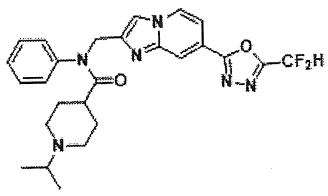
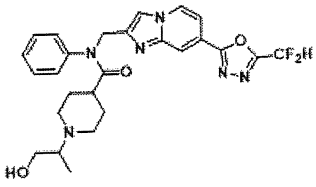
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
119	4164		120	4165	
121	4166		122	4167	
123	4168		124	4169	
125	4170		126	4171	
127	4172		128	4173	
129	4174		130	4175	

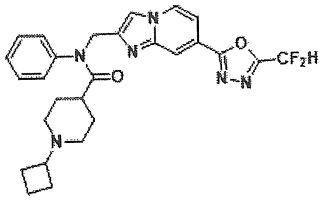
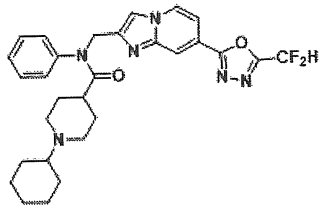
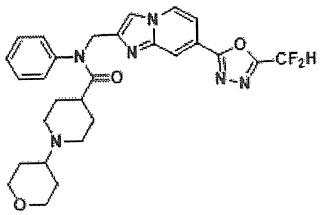
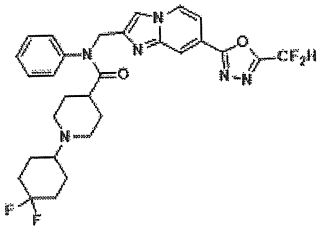
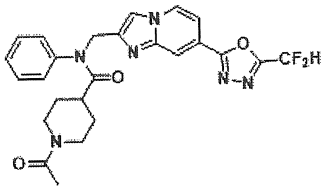
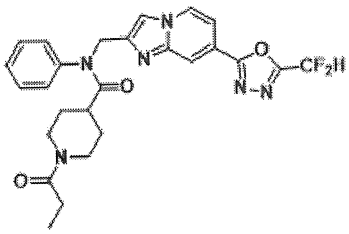
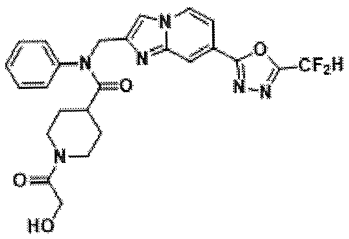
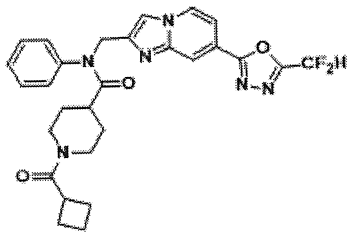
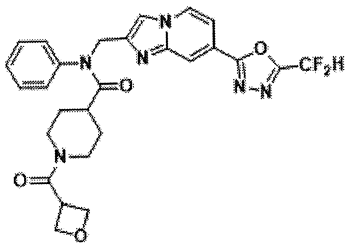
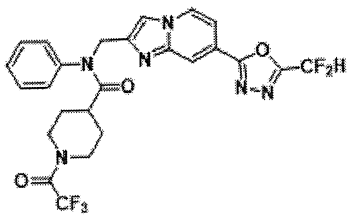
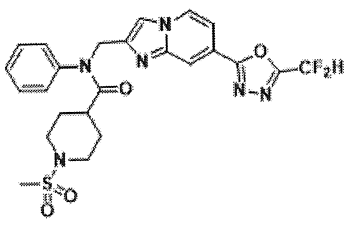
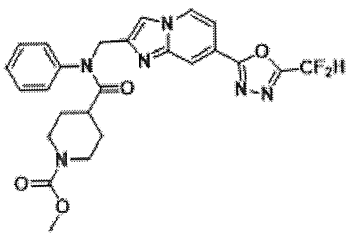
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
131	4176		132	4177	
133	4188		134	4189	
135	4190		136	4191	
137	4192		138	4193	
139	4194		140	4195	
141	4196		142	4197	

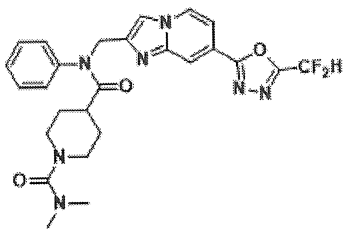
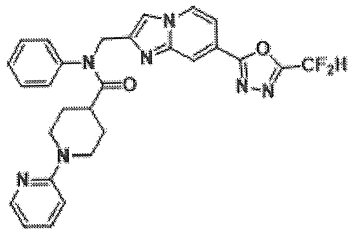
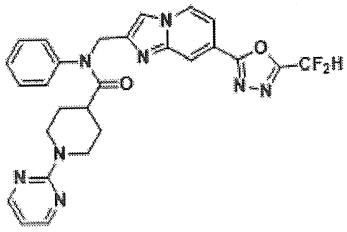
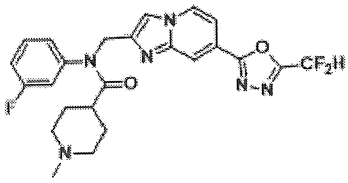
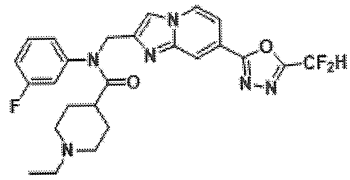
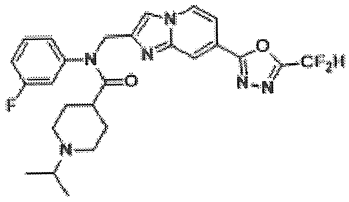
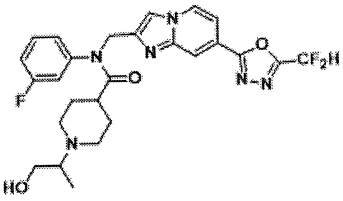
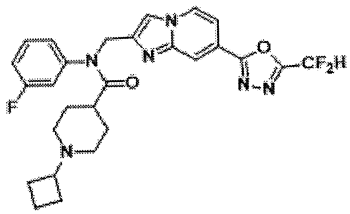
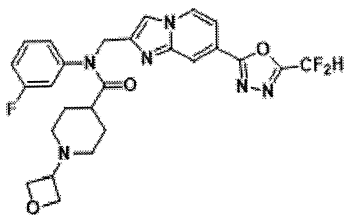
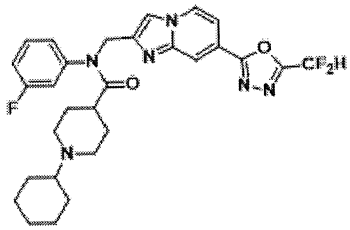
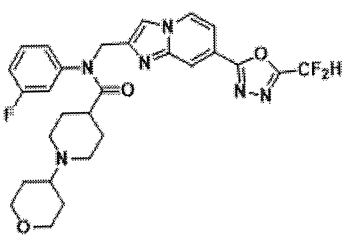
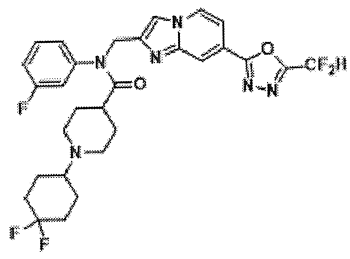
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
143	4198		144	4199	
145	4200		146	4201	
147	4202		148	4203	
149	4204		150	4205	
151	4206		152	4207	
153	4618		154	4619	

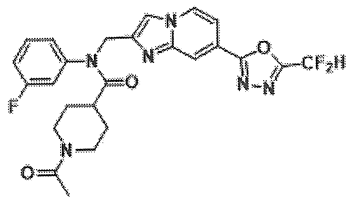
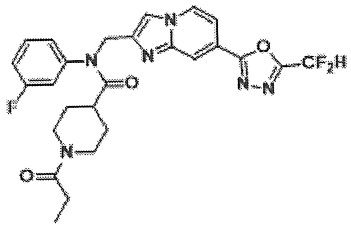
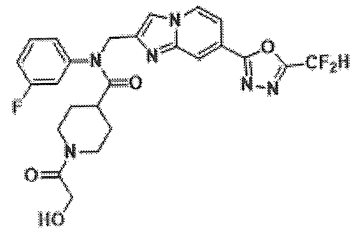
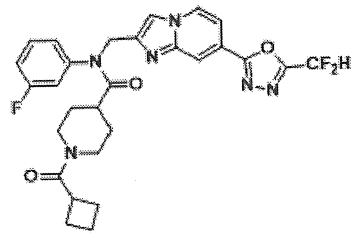
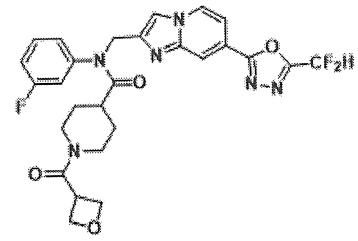
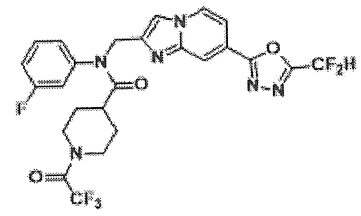
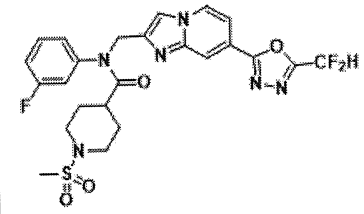
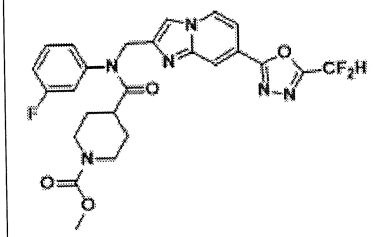
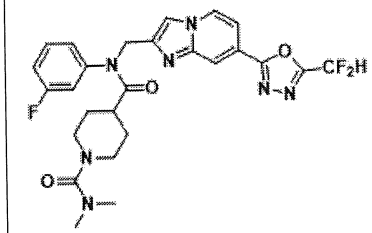
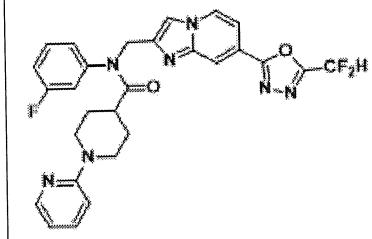
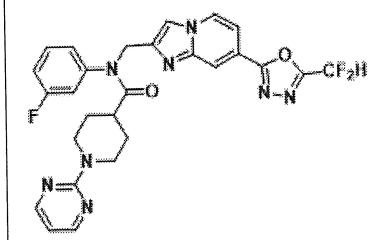
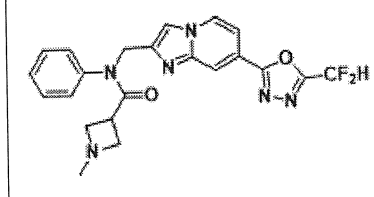
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
155	4620		156	4621	
157	4625		158	6892	

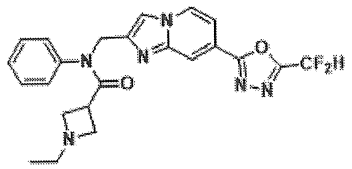
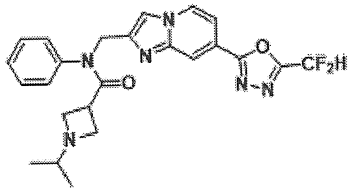
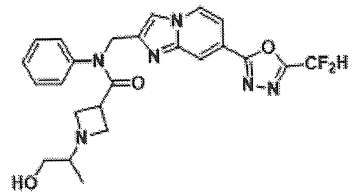
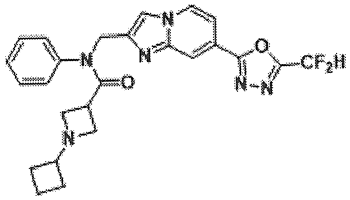
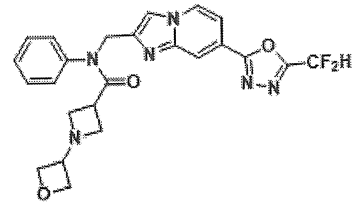
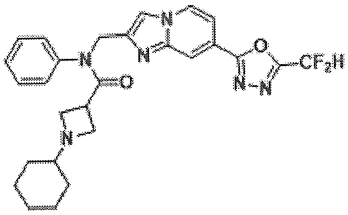
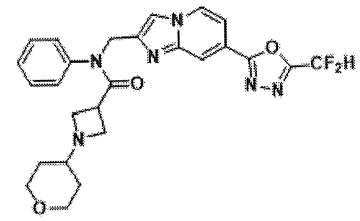
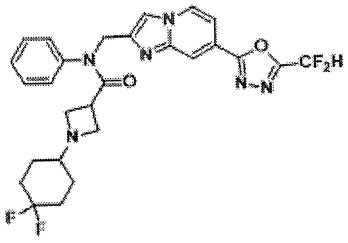
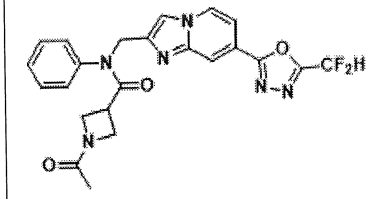
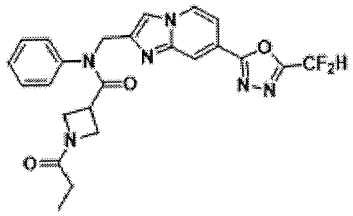
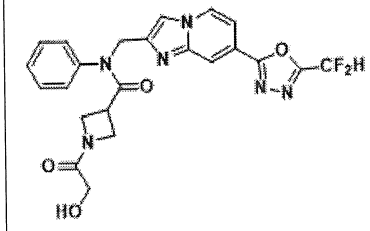
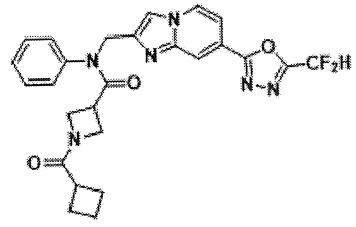
8. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 7, trong đó dẫn xuất là hợp chất bất kỳ được liệt kê trên bảng sau đây:

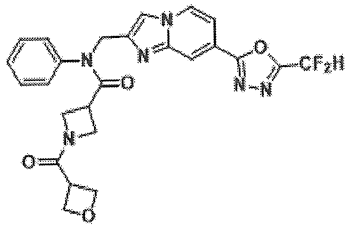
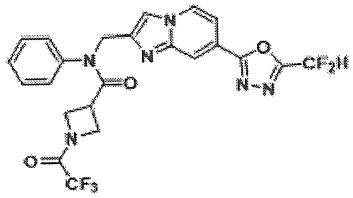
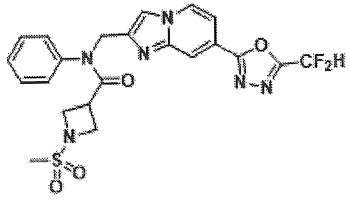
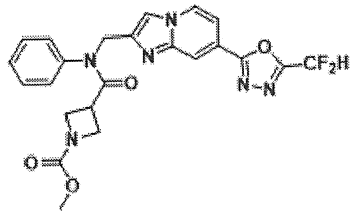
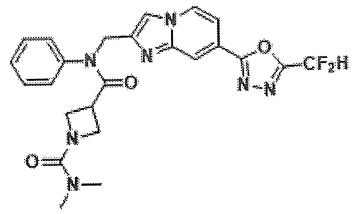
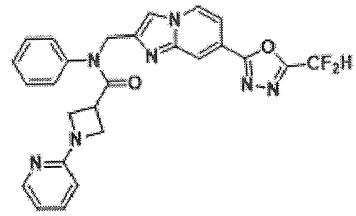
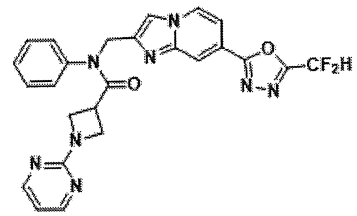
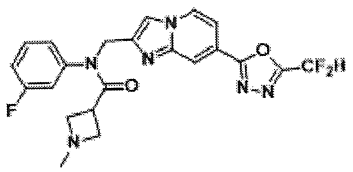
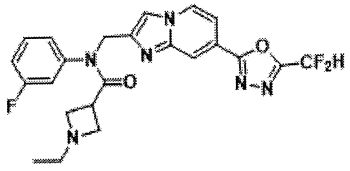
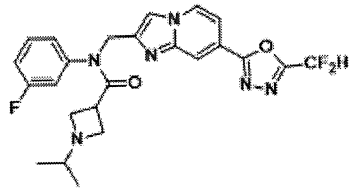
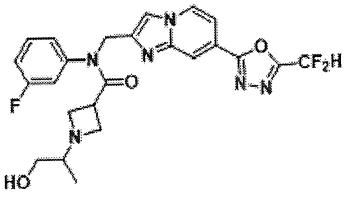
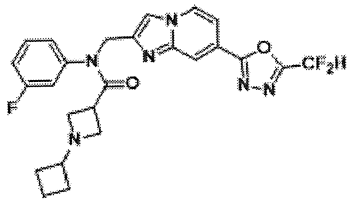
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
33	3782		34	3783	
40	4036		75	4115	
76	4116		77	4117	

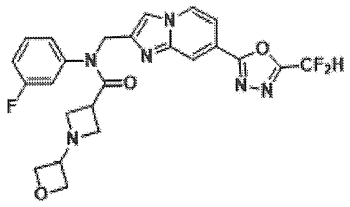
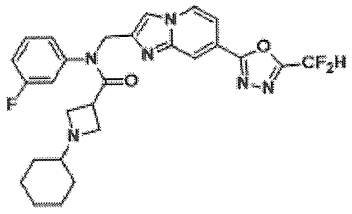
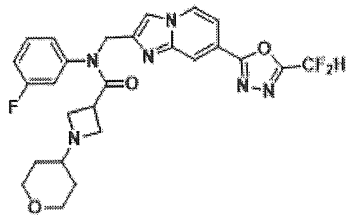
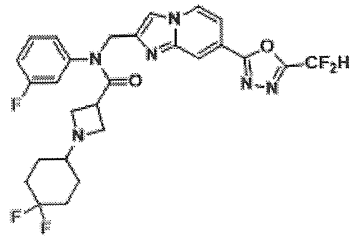
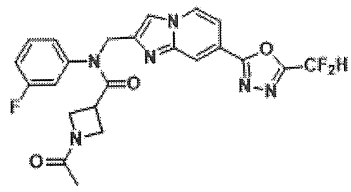
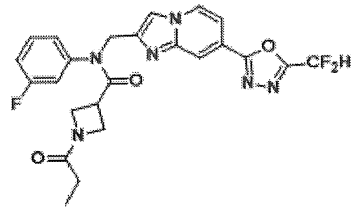
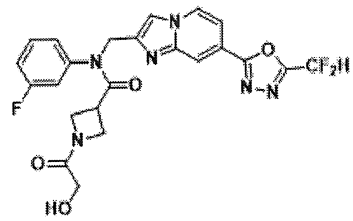
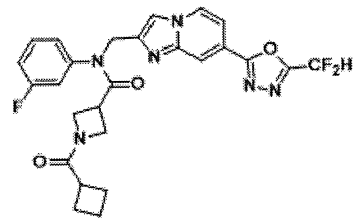
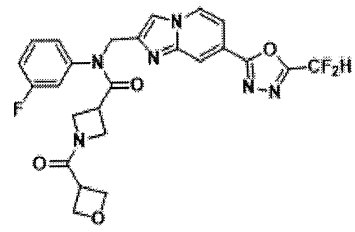
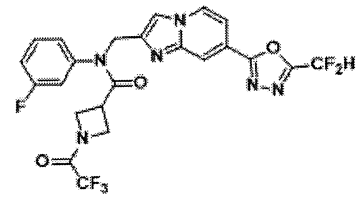
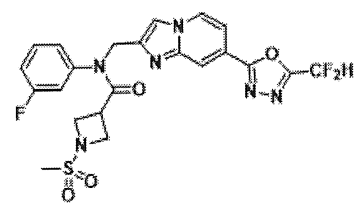
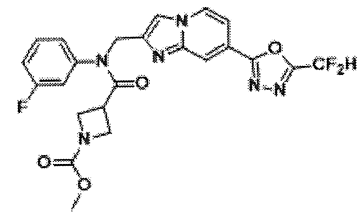
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
78	4118		79	4119	
80	4120		81	4121	
82	4122		83	4123	
84	4124		85	4125	
86	4126		87	4127	
88	4128		89	4129	

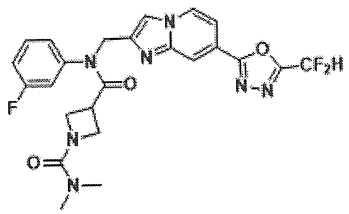
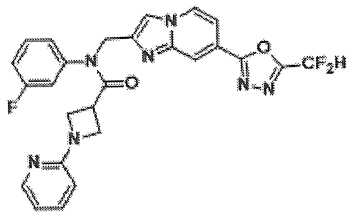
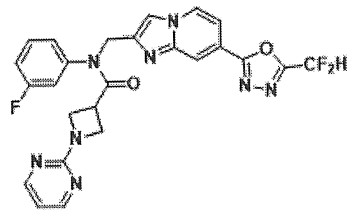
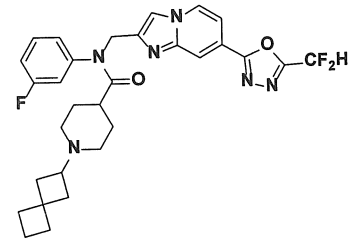
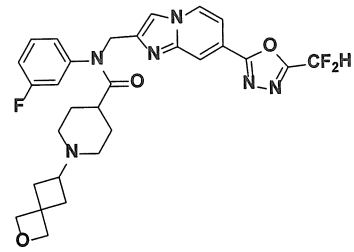
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
90	4130		91	4131	
92	4132		93	4137	
94	4138		95	4139	
96	4140		97	4141	
98	4142		99	4143	
100	4144		101	4145	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
102	4146		103	4147	
104	4149		105	4150	
106	4151		107	4152	
108	4153		109	4154	
110	4155		111	4156	
112	4157		113	4158	

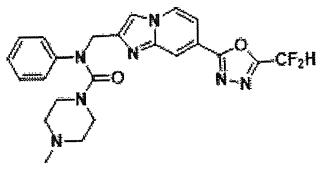
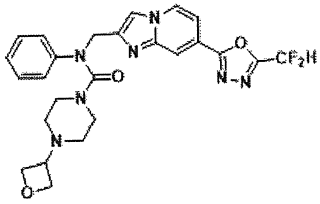
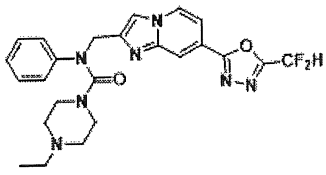
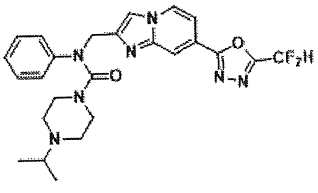
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
114	4159		115	4160	
116	4161		117	4162	
118	4163		119	4164	
120	4165		121	4166	
122	4167		123	4168	
124	4169		125	4170	

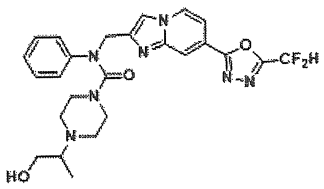
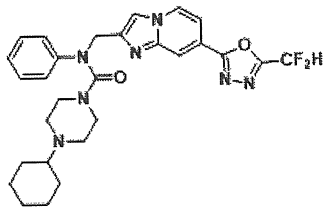
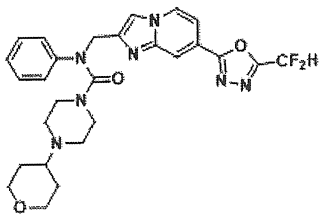
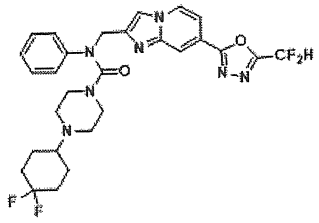
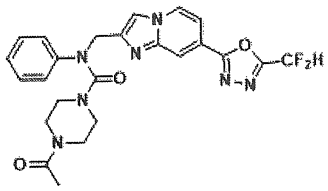
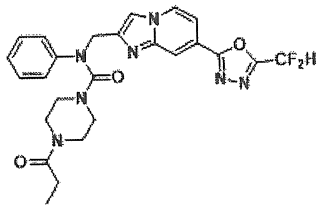
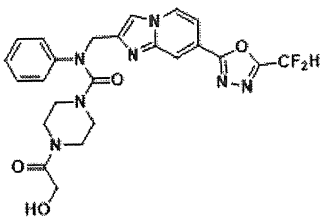
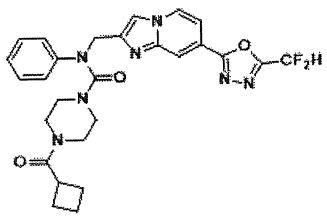
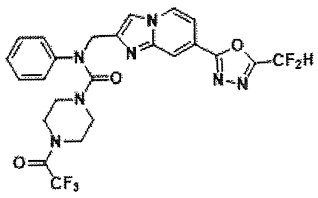
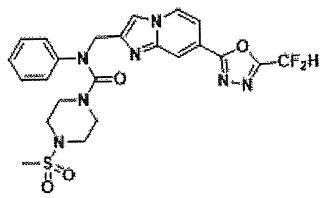
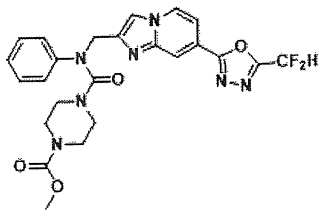
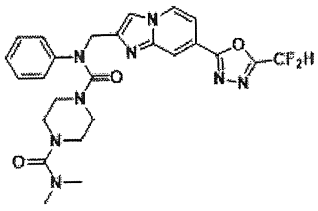
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
126	4171		127	4172	
128	4173		129	4174	
130	4175		131	4176	
132	4177		133	4188	
134	4189		135	4190	
136	4191		137	4192	

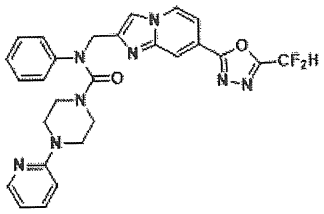
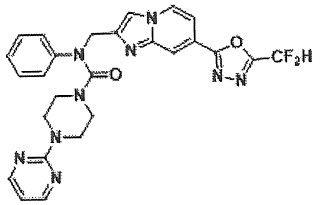
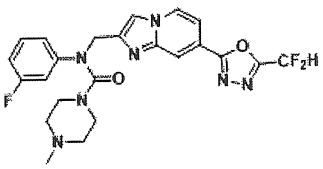
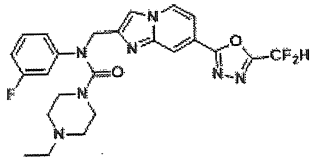
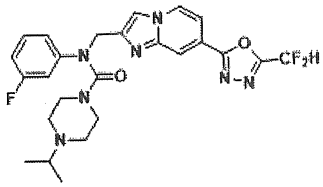
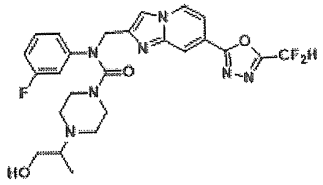
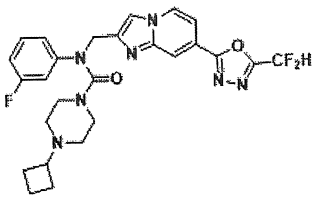
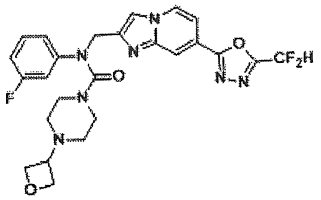
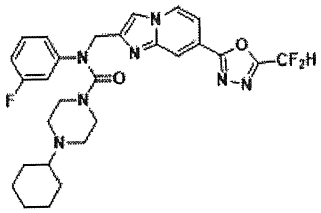
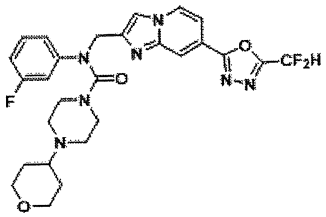
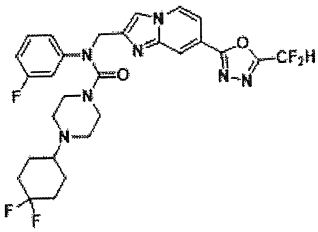
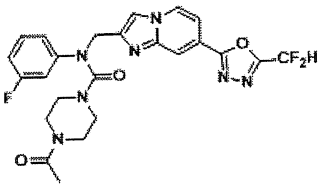
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
138	4193		139	4194	
140	4195		141	4196	
142	4197		143	4198	
144	4199		145	4200	
146	4201		147	4202	
148	4203		149	4204	

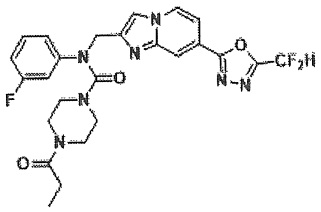
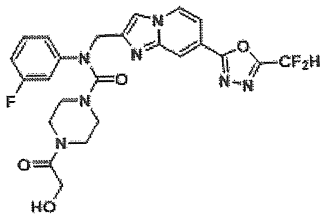
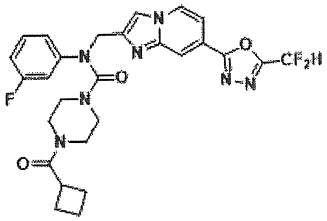
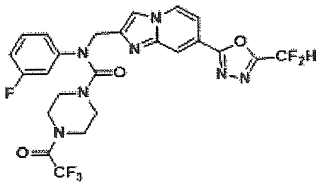
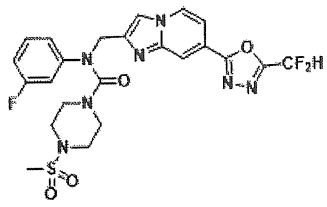
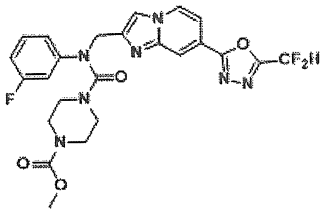
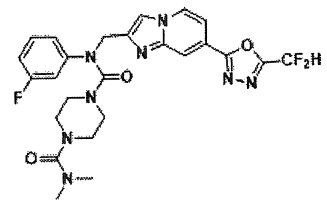
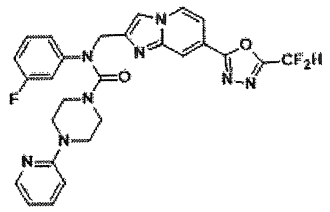
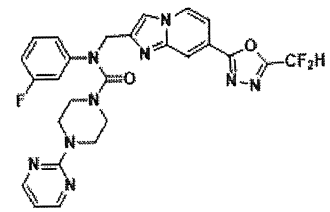
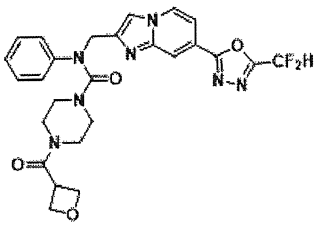
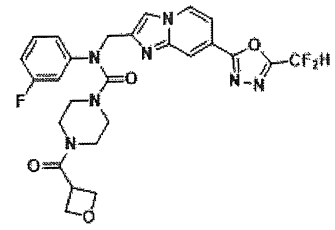
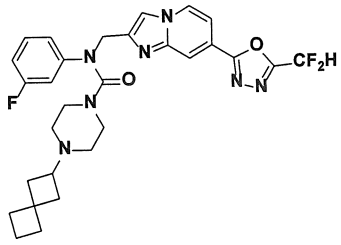
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
150	4205		151	4206	
152	4207		153	4618	
154	4619				

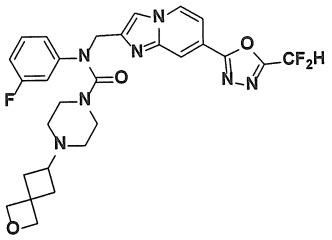
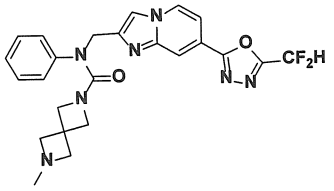
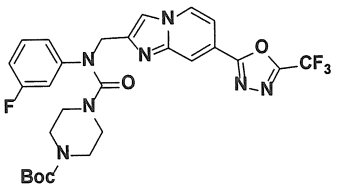
9. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 7, trong đó dẫn xuất là hợp chất bất kỳ được liệt kê trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
35	3784		36	3785	
37	4033		38	4034	

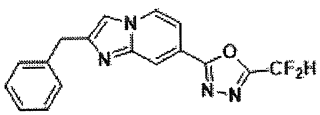
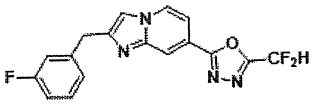
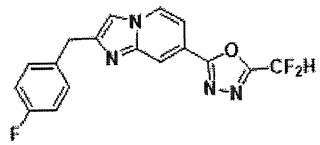
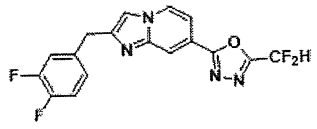
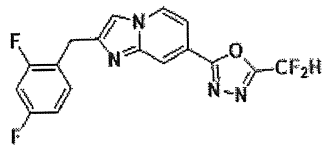
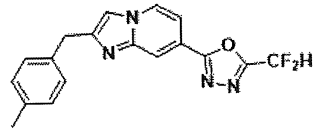
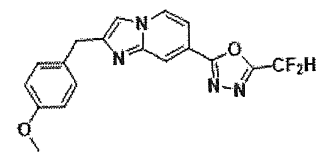
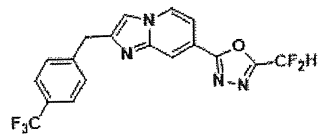
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
39	4035		41	4037	
42	4038		43	4039	
44	4040		45	4041	
46	4042		47	4043	
48	4044		49	4045	
50	4046		51	4047	

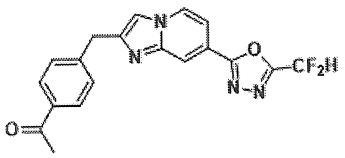
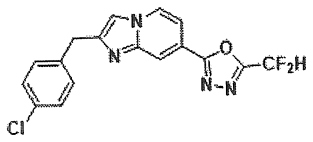
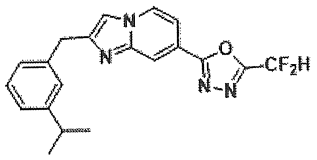
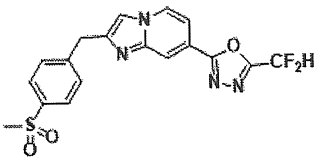
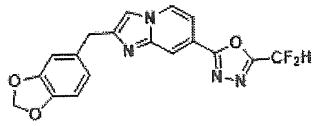
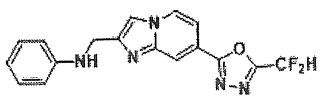
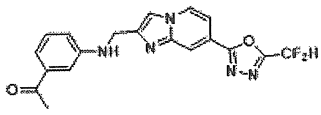
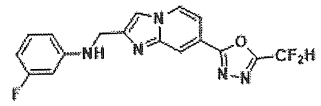
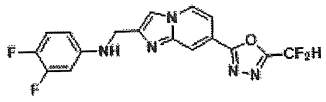
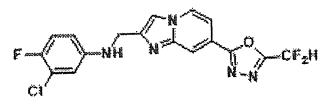
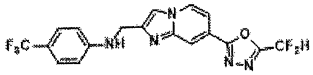
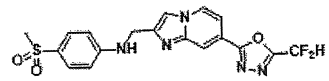
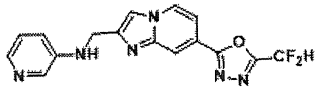
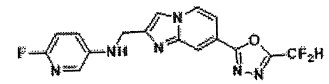
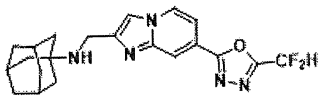
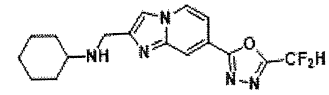
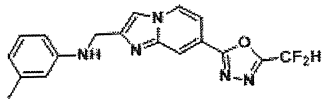
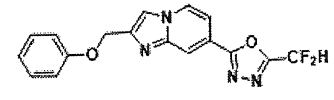
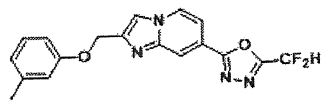
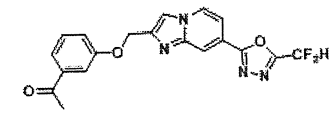
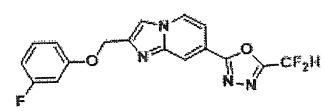
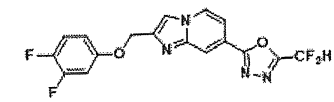
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
52	4048		53	4049	
54	4083		55	4084	
56	4085		57	4086	
58	4087		59	4088	
60	4089		61	4090	
62	4091		63	4092	

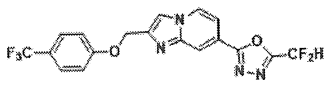
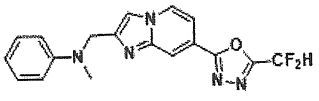
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
64	4093		65	4094	
66	4095		67	4096	
68	4097		69	4098	
70	4099		71	4100	
72	4101		73	4102	
74	4103		155	4620	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
156	4621		157	4625	
158	6892				

10. Dẫn xuất, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 7, trong đó dẫn xuất là hợp chất bất kỳ được liệt kê trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	3009		2	3585	
3	3586		4	3587	
5	3588		6	3589	
7	3590		8	3591	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
9	3592		10	3593	
11	3594		12	3595	
13	3596		14	3668	
15	3669		16	3670	
17	3671		18	3672	
19	3673		20	3674	
21	3675		22	3676	
23	3677		24	3678	
25	3679		26	3719	
27	3720		28	3721	
29	3722		30	3723	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
31	3724		32	3725	

11. Dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến histon deaxetylaza 6 bao gồm dẫn xuất có công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ 1-10 làm thành phần hoạt tính.

12. Dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến

các bệnh có liên quan đến 6 histon deaxetylaza là các bệnh truyền nhiễm; ung thư; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; các bệnh về mắt và phần phụ; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh về da và mô dưới da; bệnh cơ xương khớp và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, thay đổi hoặc bất thường nhiễm sắc thể, trong đó, dược phẩm chứa dẫn xuất có công thức hóa học I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ 1-10 làm thành phần hoạt tính.