



(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)



1-0052349

(51)⁷ C07D 413/04; A61K 31/506; C07C 211/33; C07D 271/06; C07D 271/10; A61K 31/4245; C07C 211/35 (13) B

(21) 1-2018-01388

(22) 11/10/2016

(86) PCT/KR2016/011355 11/10/2016

(87) WO/2017/065473 20/04/2017

(30) 10-2015-0142014 12/10/2015 KR

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/09/2018 366A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

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

(72) KIM, Yuntae (KR); LEE, Chang Sik (KR); OH, Jung Taek (KR); SONG, Hyeseung (KR); CHOI, Jin (KR); LEE, Jaeyoung (KR).

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

(54) HỢP CHẤT OXADIAZOL AMIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ HISTON
DEAXETYLaza 6 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2018-01388

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, dược phẩm bao gồm các hợp chất này, và phương pháp bào chế các hợp chất này.

Hợp chất, đồng phân lập thể hoặc muối được dụng theo sáng chế có hoạt tính ức chế HDAC6 và có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần phụ; bệnh tim mạch; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hoá; các bệnh về da và mô dưới da; bệnh của hệ cơ xương và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, sự biến dạng và các bất thường về nhiễm sắc thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất oxadiazol amin có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dung của chúng; được phẩm chứa các hợp chất này; và phương pháp sản xuất các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

Histon deacetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon của nhiễm sắc thể, và 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 *in vitro* (trong ống nghiệm) 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 số đó, 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), lớp IV (HDAC11). Ngoài ra, 7 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).

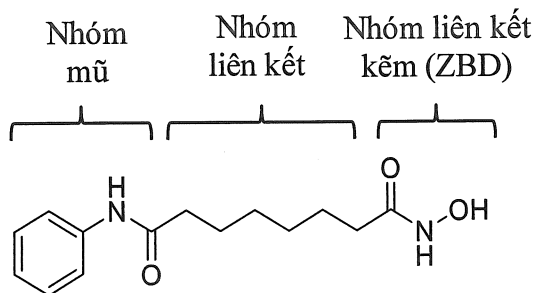
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da. Tuy nhiên, ở liều cao,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

Trong khi đó, các báo cáo cho thấy rằng, sự ức chế chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính ức chế HDAC lớp I. Ngoài ra, khi chất ức chế chọn lọc HDAC được phát triển, các tác dụng phụ dưới dạng độc tính mà gây ra bởi sự ức chế HDAC không chọn lọc có thể được khắc phục. Như vậy, 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).

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

Đặc điểm cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết 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 enzyme 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).



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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất hợp chất oxadiazol amin có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất oxadiazol amin có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất này.

Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần phụ; bệnh tim mạch; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hoá; các bệnh về da và mô dưới da; bệnh của hệ cơ xương và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, sự biến dạng và các bất thường về nhiễm sắc thể.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất oxadiazol amin có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6, và đã phát hiện ra rằng các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế hoặc điều trị bệnh có liên quan đến HDAC6, qua đó hoàn thành sáng chế.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “-(C₁-C₂ alkyl)-” dùng để chỉ -CH₂- hoặc -CH₂CH₂-.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “-(C₁-C₄ alkyl) hoặc -(C₁-C₆ alkyl)” dùng để chỉ hydrocarbon bão hòa C₁-C₄ hoặc C₁-C₆ mạch thẳng hoặc phân nhánh, cụ thể như methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hoặc hexyl.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “-(C₂-C₄ alkenyl)” dùng để chỉ hydrocarbon chưa bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có ít nhất liên kết đôi, cụ thể như ethenyl, propenyl hoặc butenyl.

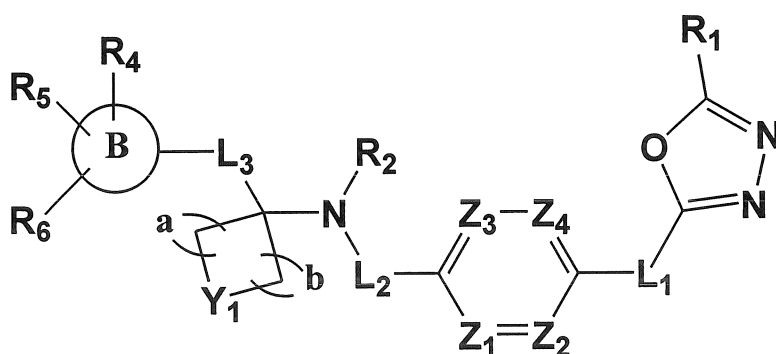
Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hợp chất vòng no bao gồm 1-3 dị nguyên tử (heteroatom) được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm thành phần của vòng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hợp chất vòng thơm bao gồm 1-3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm thành phần của vòng.

Hợp chất oxadiazol amin

Để đạt được mục tiêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

L_1 và L_2 độc lập với nhau là $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})-$ hoặc không;

$Z_1\text{-}Z_4$ độc lập với nhau là N hoặc CR^Z {trong đó ba hoặc nhiều trong số $Z_1\text{-}Z_4$ không đồng thời là N}, trong đó R^Z là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ hoặc $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$;

R_2 là $-\text{H}$ hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^c-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, aryl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alkenyl})\text{-aryl}$, heteroaryl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-heteroaryl}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ xycloalkyl})$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, {trong đó ít nhất một H của $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, aryl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alkenyl})\text{-aryl}$, heteroaryl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-heteroaryl}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ xycloalkyl})$, $-\text{C}_2\text{-C}_6$

heteroxycloaklyl hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể được thể bởi $-X$ (cụ thể là, $-F$, Cl , Br hoặc I);

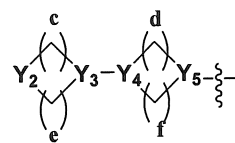
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4 {trong đó a và b không đồng thời là 0};

L_3 là $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-$, $-SO_2-$, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-SO_2-$, hoặc không;



$\textcircled{B}$ là $-aryl$, $-heteroaryl$, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là $-CH_2-$ hoặc $-O-$; và

R_4-R_6 độc lập với nhau là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CF_3$, $-OCF_3$, heteroxycloalkyl {trong đó heteroxycloalkyl có thể không được



thể hoặc được thể bởi $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ hoặc heteroxycloalkyl}, $-O-aryl$, $-CF_2H$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NR^A R^B$, $-C(=O)-NR^A R^B$ hoặc $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, trong đó Y_2 là $-CH_2-$, $-NR^c-$, $-O-$, $-C(=O)-$ hoặc $-S(=O)_2-$, Y_3-Y_5 độc lập với nhau là $-CH-$ hoặc $-N-$, và $c-f$ độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4 {trong đó c và e không đồng thời là 0, và d và f không đồng thời là 0}, trong đó R^A và R^B độc lập với nhau là $-H$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ {trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ có thể được thể bởi $-X$ (cụ thể là, $-F$, Cl , Br hoặc I) hoặc $-OH$ }.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

trong đó R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

L_1 và L_2 là không;

Z_1 và Z_3 là N ;

Z_2 và Z_4 là CR^Z , trong đó R^Z là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ hoặc $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

R_2 là $-H$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

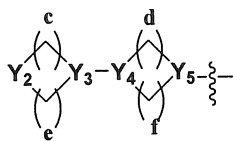
Y_1 là $-CH_2-$ hoặc $-NR^c$, trong đó R^c là $-H$, hoặc $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$ {trong đó ít nhất một H của $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$ có thể được thế bởi $-X$ };

a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0};

L_3 là $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-$, $(C_1-C_2 \text{ alkyl})\text{-SO}_2-$, hoặc không;

B là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol, thiophen, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin; và

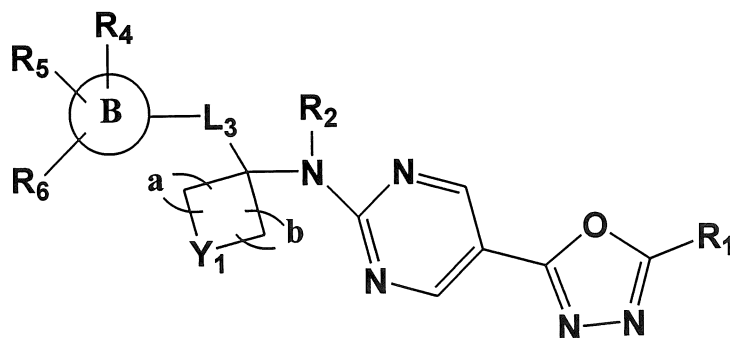
R_4 - R_6 độc lập với nhau là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CF_3$, $-OCF_3$, piperidin, morpholino, piperazin hoặc pyrrolidin {trong đó piperidin, morpholino, piperazin hoặc pyrrolidin có thể không được thế hoặc được thế



bởi $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ }, hoặc trong đó Y_2 là $-O-$, Y_3 và Y_5 là $-CH-$, Y_4 là $-N-$, c và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2 {trong đó c và e không đồng thời là 0}, và d và f độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó d và f không đồng thời là 0}.

Tốt nhất là, hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I trên đây có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức II sau đây:

[Công thức II]



trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}^c-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{aryl}$;

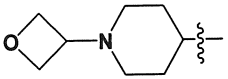
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, tốt nhất là, vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh khi Y_1 là $-\text{CH}_2-$, hoặc vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là heteroxycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh bao gồm một N khi Y_1 là $-\text{NR}^c-$ };

L_3 là $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkyl})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkyl})-\text{SO}_2-$, hoặc không;



là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol và thiophen; và

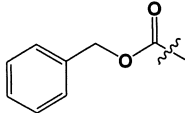
R_4-R_6 độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, piperidin, morpholino {trong đó piperidin có thể không được thế

hoặc được thế bởi $\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl}$ }, hoặc .

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}^c-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, hoặc  ;

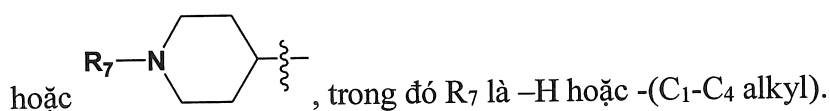
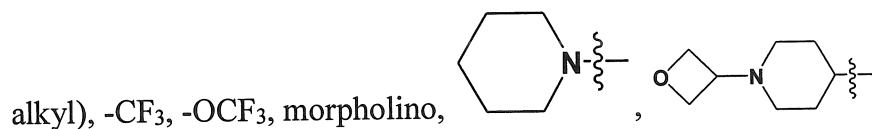
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, và vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh khi Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là heteroxycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh bao gồm một N khi Y_1 là $-\text{NR}^c-$ };

L_3 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, hoặc không;



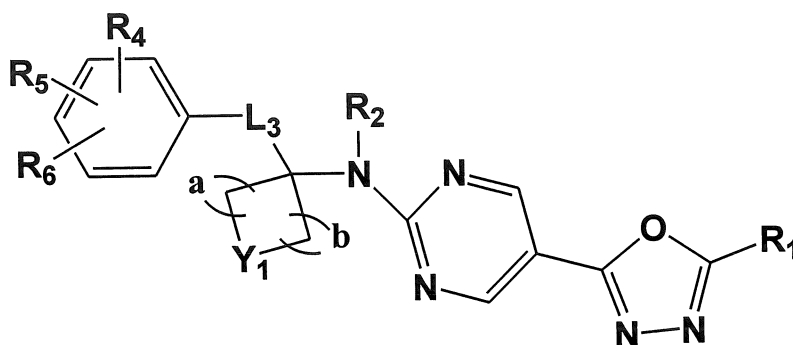
là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol và thiophen; và

R_4 - R_6 độc lập với nhau là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄



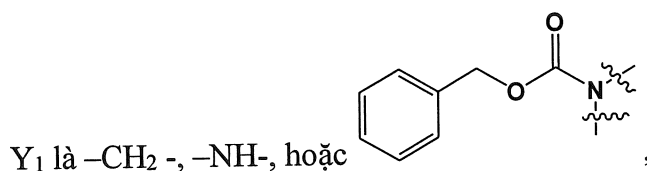
Theo phương án thực hiện ưu tiên, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I-1:

[Công thức I-1]



trong đó R_1 là -CF₂H hoặc -CF₃;

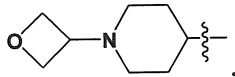
R_2 là -H;

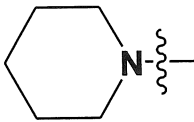
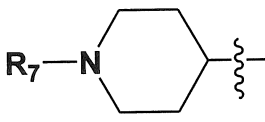


a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, và vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh khi Y_1 là -CH₂- hoặc vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là heteroxycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh bao gồm một N khi Y_1 là -NR^c-};

L_3 là $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-$, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-SO_2-$, hoặc không; và

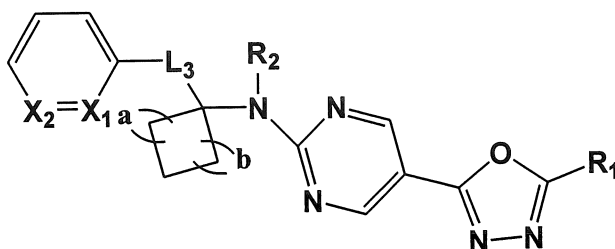
R_4-R_6 độc lập với nhau là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CF_3$, $-OCF_3$, morpholino, piperidin {trong đó piperidin có thể không được thế

hoặc được thế bởi $C_1-C_4 \text{ alkyl}$ }, hoặc .

tốt nhất là, piperidin là  hoặc , và R_7 là $-H$ hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I-2 sau đây:

[Công thức I-2]



trong đó R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

R_2 là $-H$;

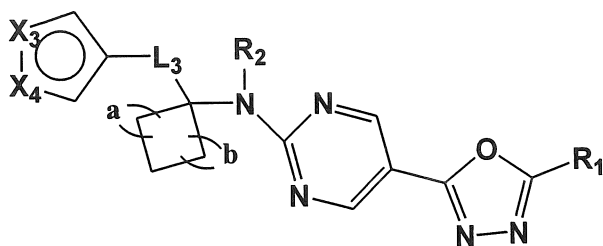
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, và vòng được tạo thành bởi a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh};

L_3 là $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-$, $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-SO_2-$, hoặc không; và

X_1 và X_2 độc lập với nhau là N hoặc C {trong đó cả X_1 và X_2 không đồng thời là N}.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I-3 sau đây:

[Công thức I-3]



trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

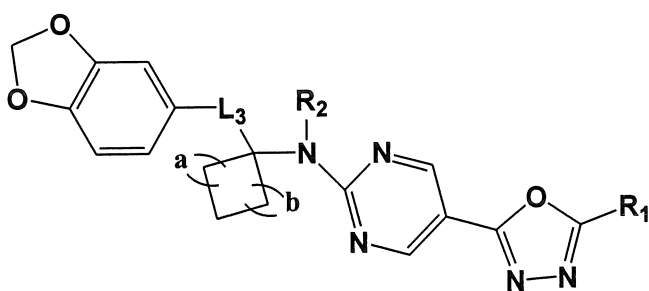
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, và vòng được tạo thành bởi a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh};

L_3 là $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})-$, $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkyl})\text{-SO}_2-$, hoặc không; và

X_3 và X_4 độc lập với nhau là S hoặc C {trong đó X_3 và X_4 không đồng thời là S hoặc C}.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I-4 sau đây:

[Công thức I-4]



trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, và vòng được tạo thành bởi a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh};
và

L₃ là -(C₁-C₂ alkyl)-, -(C₁-C₂ alkyl)-SO₂-, hoặc không.

Các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên bảng 1 dưới đây:

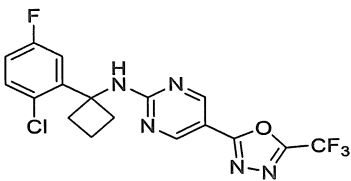
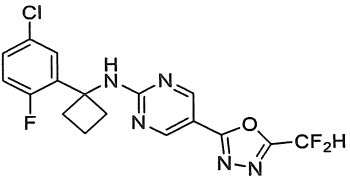
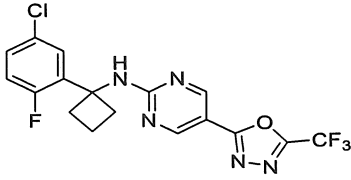
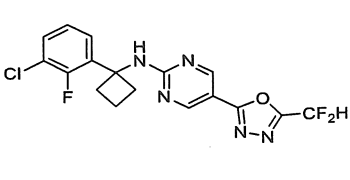
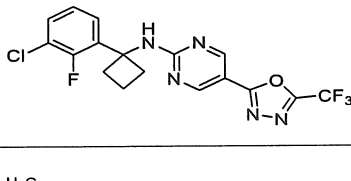
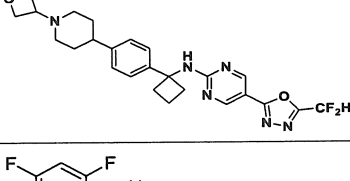
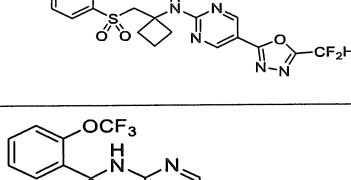
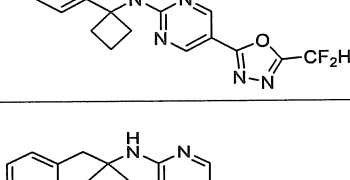
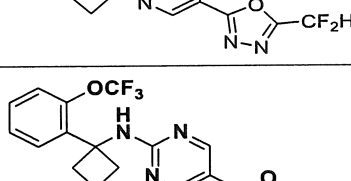
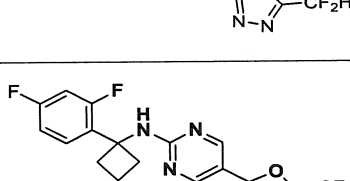
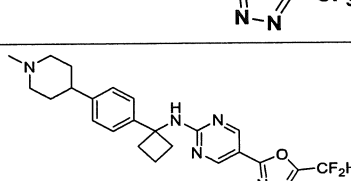
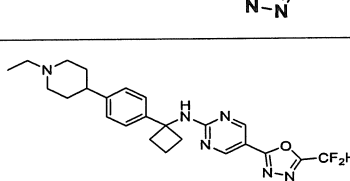
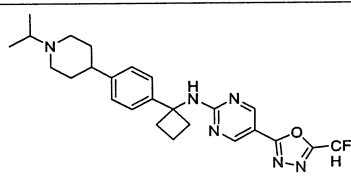
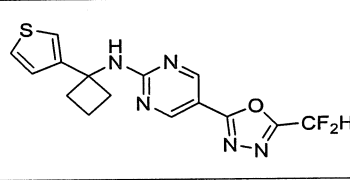
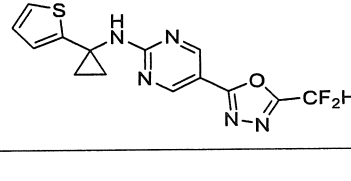
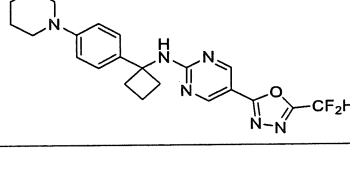
[Bảng 1]

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1524		1526	
1559		1579	
1580		1581	
1582		1603	
1604		1605	
1606		1607	
1608		1609	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1610		1611	
1612		1614	
1615		1616	
1617		1618	
1640		1641	
1642		1670	
1671		1672	
1673		1674	
1675		1676	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1677		1678	
1683		1711	
1712		1713	
1714		1722	
1723		1738	
1740		1741	
1742		1761	
1779		1780	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1817		1818	
1819		1820	
1821		1822	
1826		1827	
1828		1832	
1833		1834	
1835		1836	
1837		1838	
1913		1959	
1960		1961	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1962		1963	
1964		1965	
1966		2023	
2026		2027	
2028		2030	
2033		2034	
2035		2036	
2037		2038	
2040		2041	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
2042		2043	
2044		2045	
2046		2047	
2048		2049	
2050		2051	
2052		2053	
2054		2055	
2056		2057	
2058		2060	
2061		2062	

Tên hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên bảng 2 dưới đây:

[Bảng 2]

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
1	1524	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)pyrimidin-2-amin
2	1526	N-(1-phenylxyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
3	1559	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin
4	1579	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopentyl)pyrimidin-2-amin
5	1580	N-(1-phenylxyclopentyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
6	1581	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclohexyl)pyrimidin-2-amin
7	1582	N-(1-phenylxyclohexyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
8	1603	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
9	1604	N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
10	1605	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
11	1606	N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
12	1607	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
13	1608	N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
14	1609	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
15	1610	N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
16	1611	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
17	1612	N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
18	1614	N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
19	1615	N-(1-(3-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
20	1616	N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
21	1617	N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
22	1618	N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
		oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
23	1640	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
24	1641	N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
25	1642	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
26	1670	5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
27	1671	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
28	1672	N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
29	1673	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
30	1674	N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
31	1675	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
32	1676	N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
33	1677	Benzyl 4-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
34	1678	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(4-phenylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin
35	1683	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
36	1711	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
37	1712	N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
38	1713	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
39	1714	N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
40	1722	N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
41	1723	N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
42	1738	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
43	1740	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
44	1741	5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
45	1742	5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
		(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
46	1761	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)xyclobutyl)phenol
47	1779	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
48	1780	N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
49	1817	N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
50	1818	N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
51	1819	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
52	1820	N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
53	1821	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
54	1822	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
55	1826	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
56	1827	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
57	1828	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,6-diflophenyl)xclobutyl)pyrimidin-2-amin
58	1832	N-(1-(2,3-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
59	1833	N-(1-(2,3-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
60	1834	N-(1-(3,4-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
61	1835	N-(1-(3,4-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
62	1836	N-(1-(2,4-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
63	1837	N-(1-(2,4-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
64	1838	N-(1-(2,6-diclophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
65	1913	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-3-yl)xclobutyl)pyrimidin-2-amin
66	1959	N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
67	1960	N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
68	1961	N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
		oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
69	1962	N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
70	1963	N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
71	1964	N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
72	1965	N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
73	1966	N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
74	2023	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
75	2026	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(tosylmetyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
76	2027	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
77	2028	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
78	2030	N-(1-benzylxyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
79	2033	N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
80	2034	N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
81	2035	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
82	2036	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
83	2037	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
84	2038	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
85	2040	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
86	2041	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
87	2042	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
88	2043	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
89	2044	5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
90	2045	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
91	2046	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flo-3-

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
		morpholinophenyl)xylobutyl)pyrimidin-2-amin
92	2047	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-metoxyphenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin
93	2048	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin
94	2049	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin
95	2050	N-(1-(3-clophenyl)xylopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
96	2051	N-(1-(3-clophenyl)xylopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
97	2052	N-(1-(4-clophenyl)xylopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
98	2053	N-(1-(4-clophenyl)xylopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
99	2054	N-(1-(4-clo-3-flophenyl)xylopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
100	2055	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin
101	2056	N-(1-(4-clo-2-flophenyl)xylopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin
102	2057	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin

Ví dụ	Hợp chất	Tên hợp chất
103	2058	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
104	2060	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin
105	2061	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin
106	2062	5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Tốt hơn là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 1524, 1559, 1579, 1603, 1605, 1607, 1609, 1611, 1614, 1615, 1616 và 1640. Tốt nhất là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 1559, 1607, 1609, 1614, 1615 và 1640.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là muối bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, muối của ion vô cơ như canxi, kali, natri hoặc magie, muối của các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric hoặc axit sunfuric, muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic hoặc axit vô hữu cơ khác, muối của axit sunfonic như axit metansunfonic, axit etansunfonic, axit benzensunfonic, axit p-toluensunfonic hoặc axit naphthalensunfonic, muối của axit amin như glyxin, arginin hoặc lysin, và muối của amin như trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin hoặc picolin.

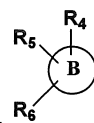
Theo sáng chế, tốt nhất là muối được chọn từ nhóm bao gồm muối của axit clohydric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic hoặc axit tartric hoặc các axit tương tự khác.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và vì vậy có thể tồn tại ở dạng raxemat, hỗn hợp triệt quang (raxemic), đồng phân đối hình duy nhất, hỗn hợp đồng phân phi đối hình, và đồng phân phi đối hình duy nhất. Hợp chất của công thức I có thể được tách thành các đồng phân bằng phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể là, sắc ký cột hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ngoài ra, các đồng phân lập thể của hợp chất của công thức I có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp chuyên biệt lập thể sử dụng nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về quang học và/hoặc chất phản ứng có cấu hình đã biết.

Phương pháp sản xuất hợp chất oxadiazol amin

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

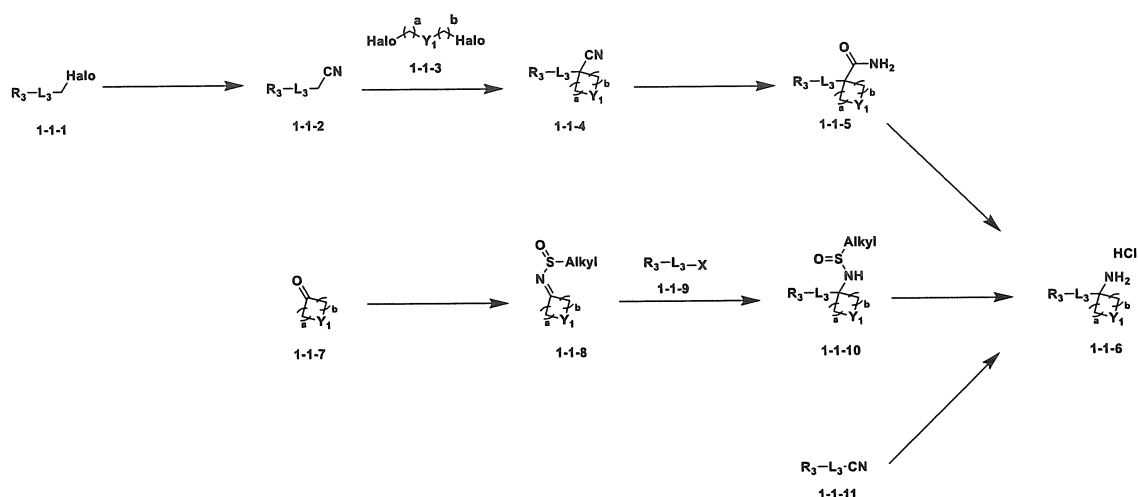
Phương pháp ưu tiên để sản xuất hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng được trình bày theo các sơ đồ phản ứng 1-5 dưới đây, và cũng bao gồm những cải biến có thể được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.



Trong các sơ đồ phản ứng 1-6 dưới đây, R_3 biểu thị R_6 .

Sơ đồ phản ứng 1 dưới đây trình bày phương pháp bào chế chất trung gian để sản xuất hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

[Sơ đồ phản ứng 1]



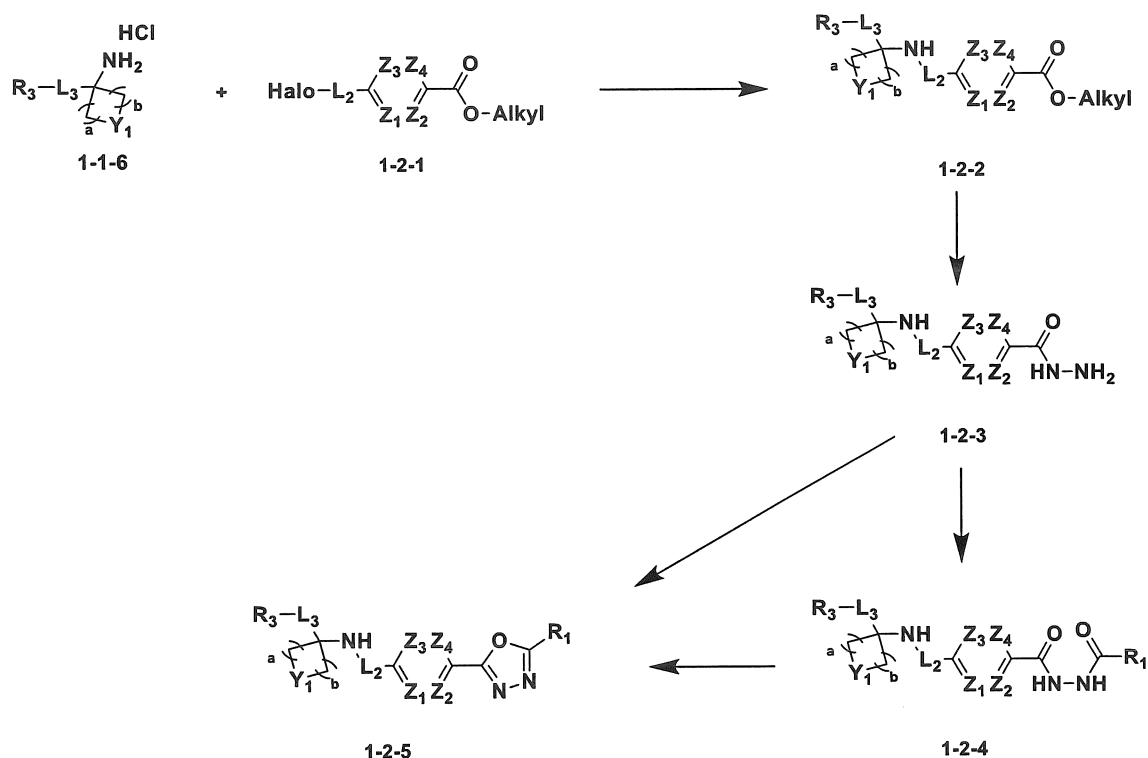
Sơ đồ phản ứng 1 trên đây trình bày phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc amin nguyên thủy. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1, các hợp chất của công thức 1-1-6, vốn có thể có cấu trúc khá nhau, được bào chế từ nguyên liệu khởi đầu tương ứng bằng ba phương pháp sau đây.

1. Hợp chất của công thức 1-1-1 được cho phản ứng với kali xyanua để thu được hợp chất của công thức 1-1-2. Hợp chất của công thức 1-1-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-1-3 để thu được hợp chất của công thức 1-1-4. Nitril của hợp chất của công thức 1-1-4 được thủy phân để tạo ra hợp chất của công thức 1-1-5 có cấu trúc amit, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng chuyển vị Hofmann, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-1-6 có cấu trúc amin.

2. Sunfamit Ellman được đưa vào hợp chất của công thức 1-1-7 để thu được hợp chất amin của công thức 1-1-8, hợp chất này tiếp đó được cho phản ứng với hợp chất của công thức 1-1-9, là nucleophil, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-1-10. Hợp chất của công thức 1-1-10 được xử lý với axit clohydric để loại bỏ alkylsunfinyl (cụ thể là butylsunfinyl), qua đó tạo ra hợp chất muối amoni của công thức 1-1-6 có cấu trúc amin.

3. Sử dụng hợp chất của công thức 1-1-11, rồi đưa vào đó xyclopropan, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-1-6 (phản ứng Kulinkovich-Szymoniak, J. Org. Chem., 2002, 67, 3965.).

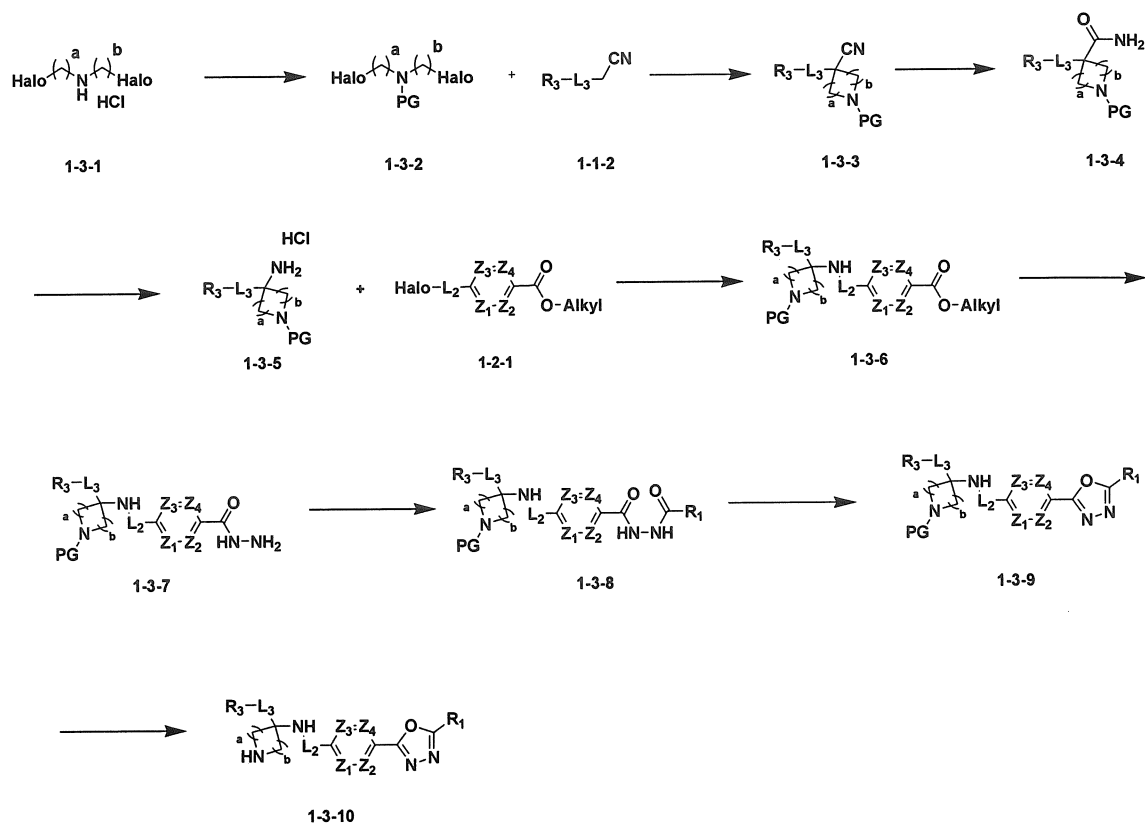
[Sơ đồ phản ứng 2]



Sơ đồ phản ứng 2 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol. Như đã trình bày trên đây, hợp chất của công thức 1-1-6, được sản xuất theo sơ đồ phản ứng 1 trên đây, được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-2-1 để thu được hợp chất của công thức 1-2-2. Moiety este của hợp chất của công thức 1-2-2 được thế bởi hydrazin, rồi tiếp đó được phản ứng với axit trifloaxetic khan hoặc axit difloaxetic khan để tạo ra hợp chất của công thức 1-2-5. Ngoài ra, trong trường hợp của hợp chất của công thức 1-2-4, vốn không có vòng oxadiazol được tạo thành, hợp chất được cho phản ứng với 1-metoxi-N-(trietylammoniosulfonyl)-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để tạo ra hợp chất của công thức 1-2-5 có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol.

Theo sáng chế, hợp chất được bào chế theo sơ đồ phản ứng trên đây bao gồm các hợp chất 1524, 1526, 1559, 1579, 1580, 1581, 1582, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1640, 1641, 1642, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1711, 1712, 1713, 1714, 1722, 1723, 1738, 1740, 1741, 1742, 1761, 1779, 1780, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1826, 1827, 1828, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1913, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 2026, 2027, 2028, 2030, 2033, 2034,

2038, 2040, 2042, 2043, 2044, 2045, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058 và 2061.



[Sơ đồ phản ứng 3]

Sơ đồ phản ứng 3 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc heteroxycloalkyl. Như được trình bày trên đây, nhóm bảo vệ được thêm vào amin của công thức 1-3-1 để thu được hợp chất của công thức 1-3-2. Hợp chất của công thức 1-3-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-1-2 để thu được hợp chất của công thức 1-3-3, và nitril của hợp chất của công thức 1-3-3 được thủy phân để thu được hợp chất của công thức 1-3-4 có cấu trúc amit, hợp chất này sau đó được đưa vào phản ứng chuyển vị Hofmann, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-3-5 có cấu trúc amin. Tiếp đó, hợp chất của công thức 1-3-5 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-2-1 để thu được hợp chất của công thức 1-3-6, và moiety este của công thức 1-3-6 được thế bởi hydrazin, rồi tiếp đó

$$\begin{array}{c}
 \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(=\text{O})\text{O-Alkyl} \longrightarrow \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \longrightarrow \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(=\text{O})\text{HN-NH}_2 \\
 \text{1-4-1} \qquad \qquad \qquad \text{1-4-2} \qquad \qquad \qquad \text{1-4-3}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \longrightarrow \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(=\text{O})\text{HN-NH-C}(=\text{O})\text{R}_1 \longrightarrow \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(\text{O}=\text{N-NR}_1) \longrightarrow \\
 \text{1-4-4} \qquad \qquad \qquad \text{1-4-5}
 \end{array}$$

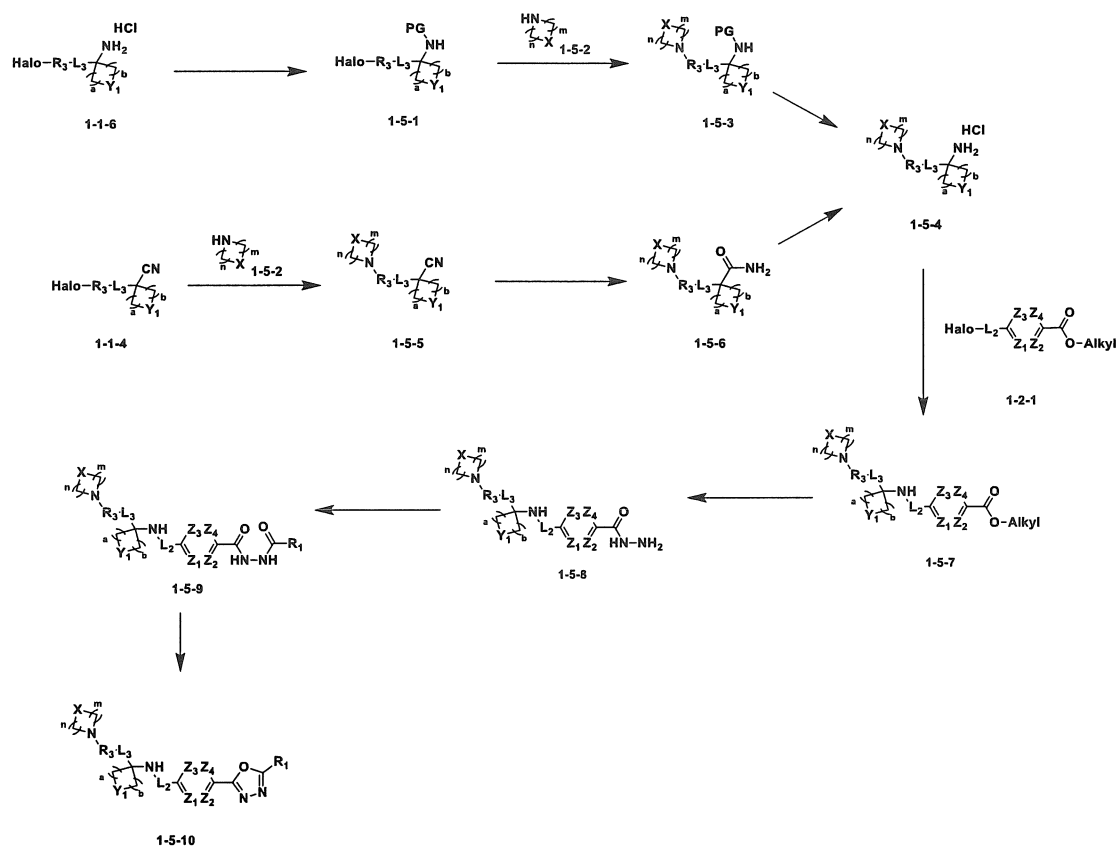
$$\begin{array}{c}
 \text{Alkyl-S} \begin{array}{c} \text{O}_2 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(\text{O}=\text{N-NR}_1) + \text{R}_3\text{-L}_3 \begin{array}{c} \text{HCl} \\ \text{NH}_2 \\ \text{Y}_1 \end{array} \longrightarrow \text{R}_3\text{-L}_3 \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{Y}_1 \end{array} \begin{array}{c} \text{Z}_3\text{:Z}_4 \\ \text{Z}_1\text{-Z}_2 \end{array} \text{C}(\text{O}=\text{N-NR}_1) \\
 \text{1-4-6} \qquad \qquad \qquad \text{1-1-6} \qquad \qquad \qquad \text{1-4-7}
 \end{array}$$

[Sơ đồ phản ứng 4]

Sơ đồ phản ứng 4 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol. Như được trình bày ở đây, hợp chất của công thức 1-4-1 được thủy phân để thu được hợp chất của công thức 1-4-2, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng gắn amit để thu được hợp chất của công thức 1-4-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 1-4-3 được cho phản ứng với axit trifloaxetic khan hoặc axit difloaxetic khan để thu được hợp chất của công thức 1-4-4, hợp chất này tiếp đó được cho phản ứng với 1-metoxy-N-(triethylammoniosulfonyl)-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-4-5 có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol. Hợp chất của công thức 1-4-5 được đưa vào phản ứng oxy hóa để thu được hợp chất của công thức 1-4-

6, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-1-6, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-4-7 (cụ thể là hợp chất 1683).

[Sơ đồ phản ứng 5]



Sơ đồ phản ứng 5 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất bao gồm dẫn xuất amin dị vòng và có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol. Như được trình bày trên đây, nhóm bảo vệ được thêm vào amin của công thức 1-1-6 để thu được hợp chất của công thức 1-5-1. Tiếp đó, hợp chất của công thức 1-5-1 được đưa vào phản ứng gắn nhóm C-N (phản ứng Buchwald) với hợp chất của công thức 1-5-2, vốn là dẫn xuất amin dị vòng, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-5-3. Tiếp đó, nhóm bảo vệ được loại bỏ để thu được hợp chất của công thức 1-5-4. Trong sơ đồ phản ứng 5 trên đây, X là -CH₂-, -NH-, -O-, -C(=O)- or -S(=O)₂-, và n và m độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, với điều kiện n và m không đồng thời là 0.

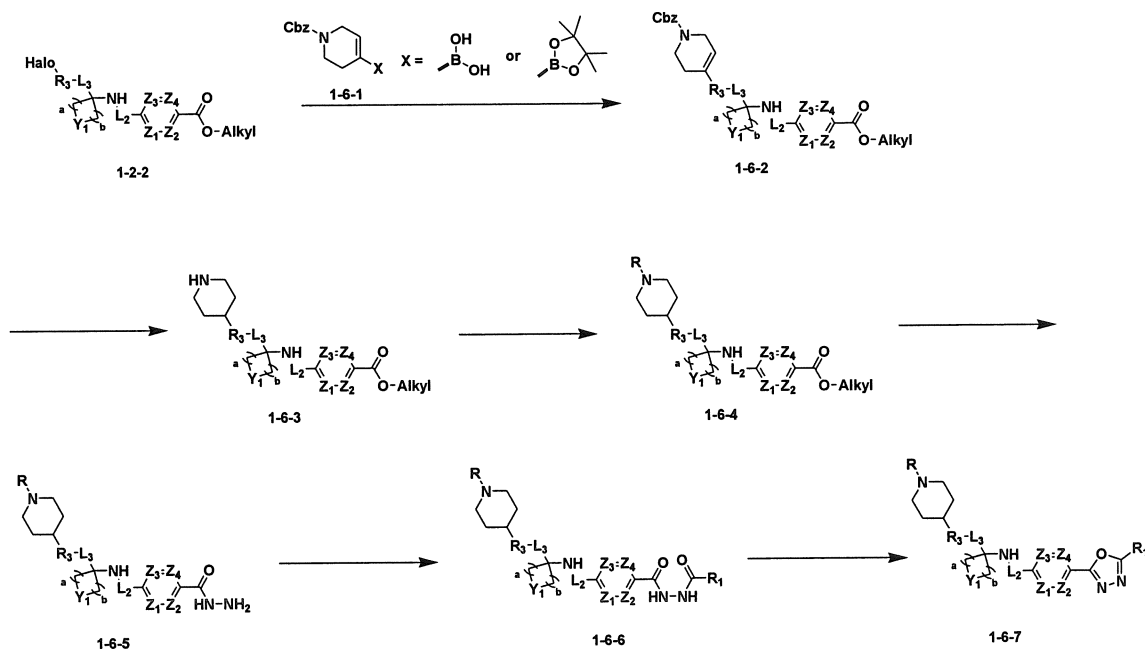
Hơn nữa, hợp chất của công thức 1-5-4 được đưa vào phản ứng gắn nhóm C-N (phản ứng Buchwald) với hợp chất của công thức 1-5-2 để thu được hợp chất của

công thức 1-5-5. Tiếp đó, nitril của hợp chất của công thức 1-5-5 được thủy phân để thu được hợp chất của công thức 1-5-6 có cấu trúc amit, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng chuyển vị Hofmann, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-5-4.

Hợp chất của công thức 1-5-4 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 1-2-1 để thu được hợp chất của công thức 1-5-7. Moiety este của hợp chất của công thức 1-5-7 được thế bởi hydrazin, rồi tiếp đó được phản ứng với axit trifloaxetic khan hoặc axit difloaxetic khan để thu được hợp chất của công thức 1-5-9, hợp chất này tiếp đó được cho phản ứng với 1-metoxi-N-(triethylammoniosulfonyl)-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-5-10 bao gồm dẫn xuất amin dị vòng và có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol.

Theo sáng chế, các hợp chất được bào chế theo sơ đồ phản ứng trên đây bao gồm các hợp chất 2041, 2062 và 2046.

[Sơ đồ phản ứng 6]

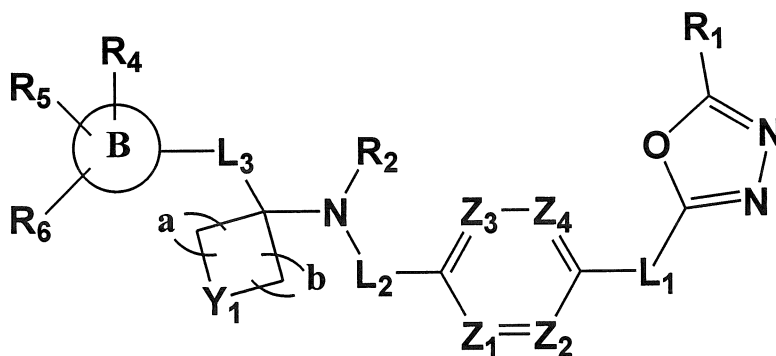


Sơ đồ phản ứng 6 trình bày phương pháp tổng hợp hợp chất bao gồm dẫn xuất amin dị vòng và có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol. Như được trình bày trên đây, hợp chất của công thức 1-2-2 được đưa vào phản ứng gắn C-C (phản ứng Suzuki) với hợp chất


 của nhóm thế được định nghĩa là
 
 trong công thức I, hoặc là -
 
 (C1-C4 alkyl).

Được phẩm chứa hợp chất oxadiazol amin, cách sử dụng chúng và phương pháp điều trị bệnh

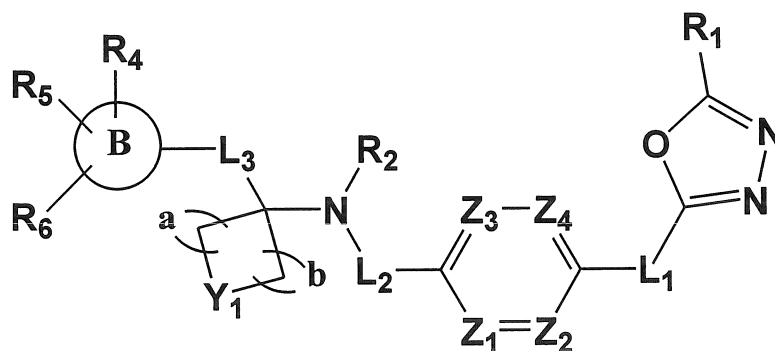
[Công thức I]



35

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó công thức I được định nghĩa giống như trên.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6 bằng cách ức chế có chọn lọc HDAC6.

Bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm bệnh truyền nhiễm như bệnh bò điên; khối u dưới dạng khối u lành tính (cụ thể như: hội chứng rối loạn sinh tử) hoặc khối u ác tính (cụ thể như: đa u tủy xương, u lympho, ung thư bạch cầu, ung thư phổi, ung thư đại tràng, ung thư ruột già, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư hắc tố, 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 kộm); các bệnh rối loạn nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa như bệnh Wilson, bệnh thoái hóa tinh bột hoặc tiểu đường; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi như trầm cảm hoặc hội chứng Rett, và các bệnh tương tự; bệnh thần kinh như teo hệ thống thần kinh trung ương (cụ thể như bệnh múa giật Huntington, bệnh teo cơ tủy (SMA), bệnh thoái hóa tiểu não (SCA)), bệnh thoái hóa thần kinh (cụ thể là bệnh Alzheimer), bệnh rối loạn vận động (cụ thể là bệnh Parkinson), bệnh thần kinh (cụ thể là bệnh thần kinh di truyền (bệnh Charcot-Marie-Tooth), bệnh thần kinh rải rác, bệnh viêm thần kinh, bệnh thần kinh do thuốc), bệnh tế bào thần kinh vận động (bệnh xơ cứng teo cột bên (ALS)), hoặc bệnh hủy myelin của hệ thần kinh trung ương (cụ

thể là bệnh đa xơ cứng (MS), và các bệnh tương tự; các bệnh về mắt và phần phụ, cụ thể như bệnh viêm màng bồ đào; bệnh tim mạch như bệnh rung tâm nhĩ hoặc đột quỵ và bệnh tương tự; bệnh hô hấp như hen suyễn; bệnh đường tiêu hóa như bệnh gan do rượu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét ruột, và các bệnh tương tự; bệnh về da và mô dưới da, như bệnh vẩy nến; bệnh về hệ cơ xương và mô liên kết, như bệnh khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp mạn tính hoặc lupus ban đỏ hệ thống (SLE), và các bệnh tương tự; bệnh dị dạng bẩm sinh, biến dạng và bất thường nhiễm sắc thể, cụ thể như bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội, cũng như các rối loạn hoặc bệnh liên quan đến chức năng bất thường của histon deacetylaza.

Muối được dụng được mô tả trên đây tương ứng với muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế.

Để sử dụng, được phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một chất mang được dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân của chúng hoặc muối được dụng của chúng. Chất mang được dụng được sử dụng theo sáng chế có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm: nước muối sinh lý, nước vô trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch mantodextrin, glyxerol, etanol, và hỗn hợp của hai hay nhiều loại trên. Nếu cần thiết, được phẩm còn có thể bao gồm thêm các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm hoặc chất kháng khuẩn. Ngoài ra, được phẩm có thể được công thức hóa thành công thức tiêm được, cụ thể như dung dịch, huyền dịch, dịch nhũ tương, v.v..., thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt nhỏ hoặc viên nén bằng cách sử dụng chất pha loãng, chất làm phân rã, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn. Do đó, được phẩm của sáng chế có thể là ở dạng miếng dán, dịch lỏng, dạng viên, viên nang, viên nén, viên đạn, v.v... Các dạng công thức có thể được bào chế hoặc bằng phương pháp thông thường được sử dụng để công thức hóa trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng phương pháp được trình bày trong Khoa học được phẩm Remington (ấn bản mới nhất), công ty phát hành Mack, Easton - Pennsylvania, Mỹ.

Được phẩm của sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (cụ thể là, tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc ngoài da) tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Liều được phẩm thay đổi tùy thuộc vào thể trọng, tuổi,

giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn kiêng của bệnh nhân, thời gian sử dụng, cách thức sử dụng, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh, và các yếu tố khác. Liều dùng hàng ngày của hợp chất của công thức I theo sáng chế có thể vào khoảng 1-1000 mg/kg, tốt nhất là 5-100 mg/kg, và có thể được sử dụng một hoặc một số lần mỗi ngày.

Ngoài hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng, được phẩm của sáng chế còn có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thể hiện hiệu quả y học giống hoặc tương tự.

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

Phương pháp ức chế có chọn lọc HDAC6 theo sáng chế thông qua việc sử dụng hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng cho người và động vật có vú.

Việc phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 theo sáng chế bao gồm việc ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh cũng như giải quyết bản thân bệnh trước khi xuất hiện triệu chứng thông qua sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I. Trong quản lý bệnh, mức độ liều dự phòng hoặc điều trị của thành phần hoạt tính cụ thể sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và cũng có thể thay đổi theo con đường thành phần hoạt tính được sử dụng. Liều và tần suất liều cũng sẽ thay đổi theo tuổi, thể trọng, và sự đáp ứng của từng bệnh nhân. Phác đồ liều lượng phù hợp có thể được lựa chọn bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cùng với việc xem xét các yếu tố nêu trên. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6 theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm việc sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu các thành phần hoạt tính bổ sung hữu ích cho điều trị bệnh cùng với hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng cùng với hợp chất của công thức một hoặc tác dụng phụ trợ.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế được sử dụng trong bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6. Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang được dụng hoặc chất cần thiết khác, và được kết hợp với các thành phần hoạt tính khác để các thành phần hoạt tính có thể có tác dụng hiệp đồng.

Các chi tiết được đề cập trong cách sử dụng, dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được kết hợp hợp lý trừ khi mâu thuẫn với nhau.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế có chọn lọc HDAC6, và do đó thể hiện hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

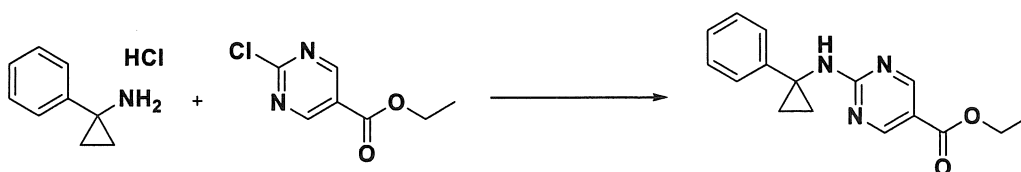
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất hợp chất oxadiazol amin

Phương pháp cụ thể để sản xuất hợp chất của công thức I như sau.

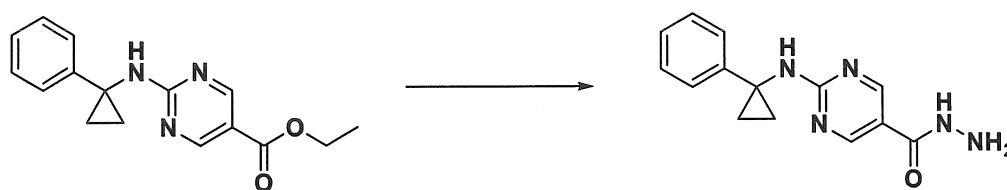
Ví dụ 1: Hợp chất 1524, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: Ethyl 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



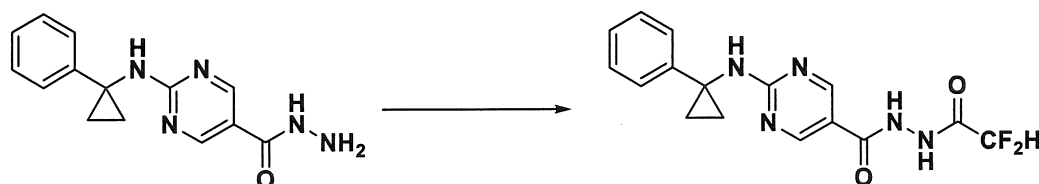
Dung dịch của 1-phenylxyclopropan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 5,894 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (1,155 g, 6,189 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,265 ml, 12,968 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ và hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được kết tinh ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (5 ml) và hexan (50 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được etyl 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,900 g, 53,9%).

Bước 2: 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



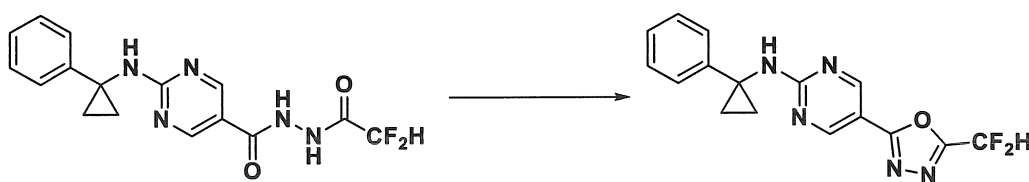
Etyl 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,400 g, 1,412 mmol) và hydrazin monohydrat (1,372 ml, 28,236 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,367 g, 96,5%).

Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,743 mmol) và triethylamin (0,155 ml, 1,114 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,083 ml, 0,668 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,144 g, 55,8%).

Bước 4: Hợp chất 1524

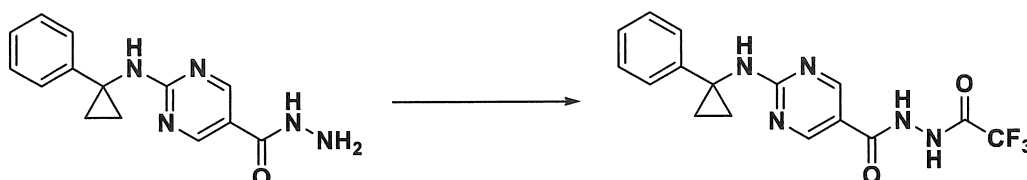


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,268 g, 0,772 mmol) và 1-metoxy-N-triethylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,276 g, 1,157 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 12,2%).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H (¹H NMR) [400 MHz, CDCl₃ (CDCl₃: etyl cloaxetat)] δ 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 4H); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] *m/z* 330,3 (*M*⁺ + 1).

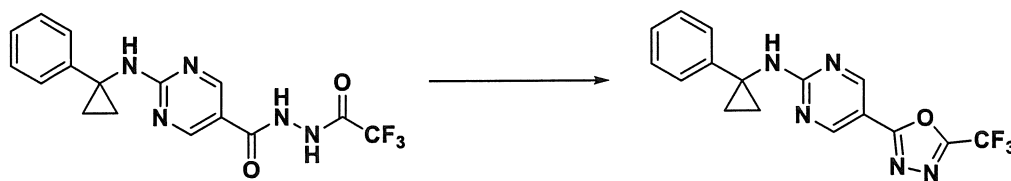
Ví dụ 2: Hợp chất 1526, N-(1-phenylxyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,743 mmol) và trietylamin (0,155 ml, 1,114 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,093 ml, 0,668 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được 2-((1-phenylxyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,051 g, 18,8%).

Bước 2: Hợp chất 1526



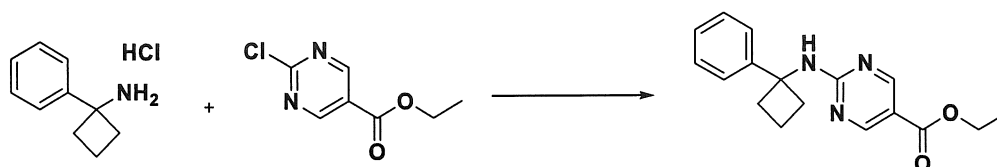
2-((1-phenylxyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,097 g, 0,266 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,095 g, 0,398 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản

ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được N-(1-phenylxyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,003 g, 3,3%).

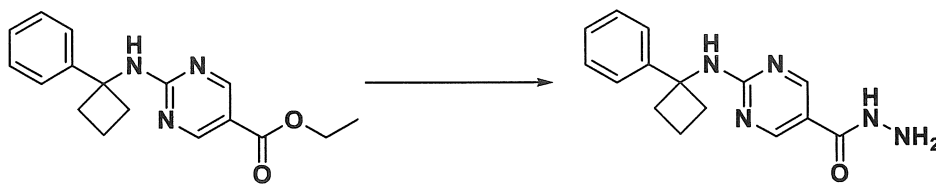
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 1,47 - 1,46 (m, 2H), 1,43 - 1,42 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 348,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 3: Hợp chất 1559, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin

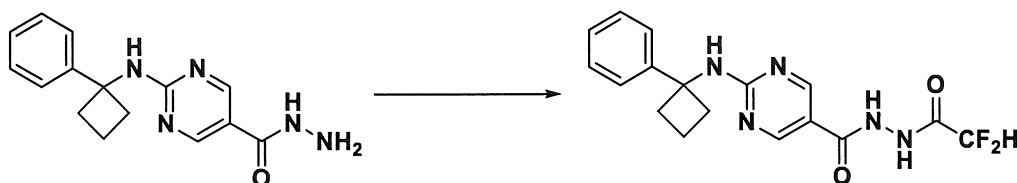
Bước 1: Etyl 2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-Phenylxyclobutan-1-amin hydroclorua (0,353 g, 1,922 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,377 g, 2,018 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,343 ml, 7,687 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), và tiếp đó huyền dịch được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat (MgSO_4) khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,277 g, 48,5%).

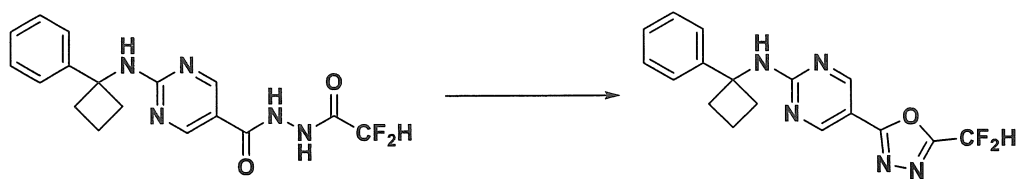
Bước 2: 2-((1-Phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

Etyl 2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,277 g, 0,932 mmol) và hydrazin mono hydrat (0,905 ml, 18,631 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,163 g, 61,8%).

Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

Dung dịch của 2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,163 g, 0,575 mmol) và trietylamin (0,120 ml, 0,863 mmol) trong diclometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,056 ml, 0,518 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,128 g, 61,6%).

Bước 4: Hợp chất 1559

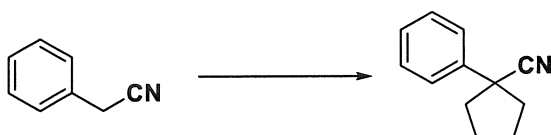


N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-phenylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxamidit (0,128 g, 0,354 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,127 g, 0,531 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,029 g, 23,8%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 2H), 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 344,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 4: Hợp chất 1579, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopentyl)pyrimidin-2-amin

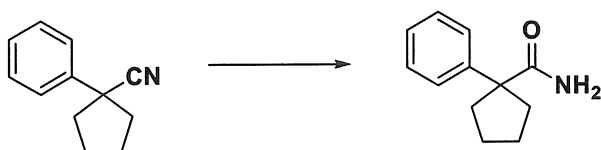
Bước 1: 1-Phenylxyclopentan-1-carbonitril



Dung dịch của phenylaxetonitril (2,000 g, 17,085 mmol) và 1,4-dibromobutan (2,325 ml, 17,085 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với natri hydrua (60,00%, 1,504 g, 37,588 mmol). Hỗn

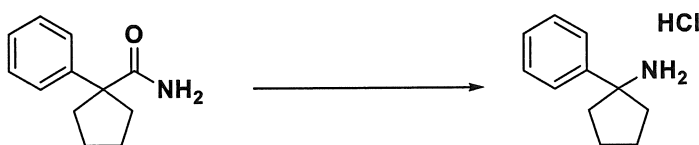
hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-Phenylxyclopentan-1-cacbonitril được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,830 g, 121,0%, dầu màu nâu).

Bước 2: 1-Phenylxyclopentan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-phenylxyclopentan-1-cacbonitril (1,530 g, 8,935 mmol) và axit polyphosphoric (115,00%, 5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được khuấy bổ sung ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, rồi tiếp đó, hỗn hợp được thêm vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (300 ml), sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-phenylxyclopentan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,340 g, 79,2%).

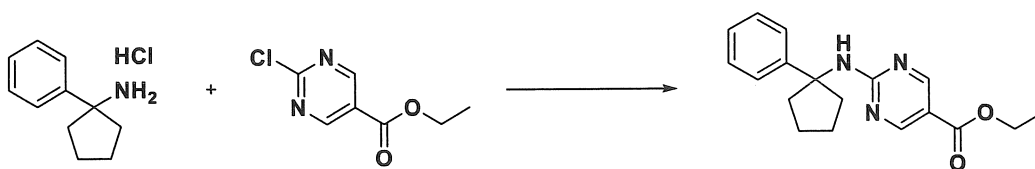
Bước 3: 1-Phenylxyclopentan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-phenylxyclopentan-1-cacboxamit (1,350 g, 7,248 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 6,765 ml, 20,294 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 5,675 ml, 10,147 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng

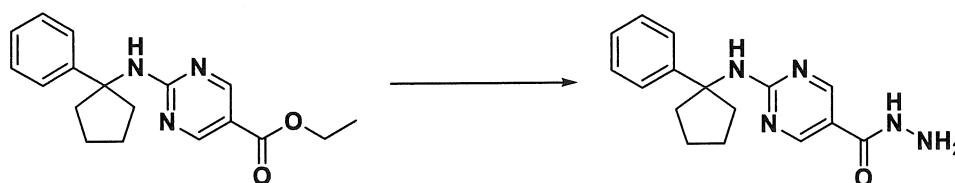
trong 17 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 2,718 ml, 10,872 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh, 1-phenylxyclopentan-1-amin hydroclorua thu được bằng cách lọc và được sấy khô để thu được 1-phenylxyclopentan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,753 g, 53,4%).

Bước 4: Etyl 2-((1-phenylxyclopentyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



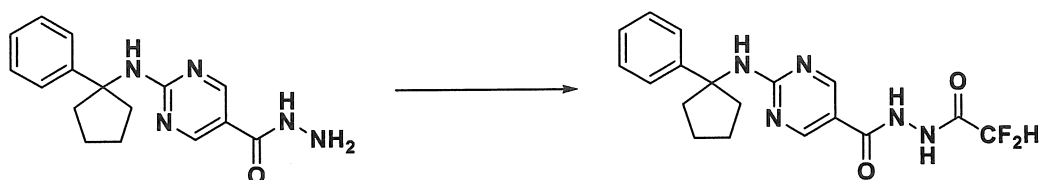
1-phenylxyclopentan-1-amin hydroclorua (0,753 g, 3,809 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,746 g, 3,999 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,317 ml, 19,043 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 90°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-15%) để thu được etyl 2-((1-phenylxyclopentyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (0,345 g, 29,1%).

Bước 5: 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



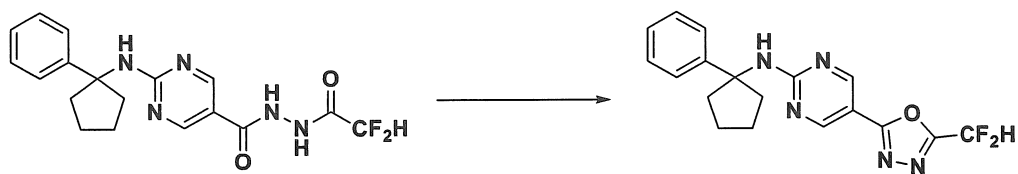
Etyl 2-((1-phenylxyclopentyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,345 g, 1,108 mmol) và hydrazin monohydrat (1,077 ml, 22,159 mmol) trong etanol (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,303 g, 92,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclopentyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,504 mmol) và triethylamin (0,105 ml, 0,757 mmol) trong diclometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,454 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclopentyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,183 g, 96,6%).

Bước 7: Hợp chất 1579

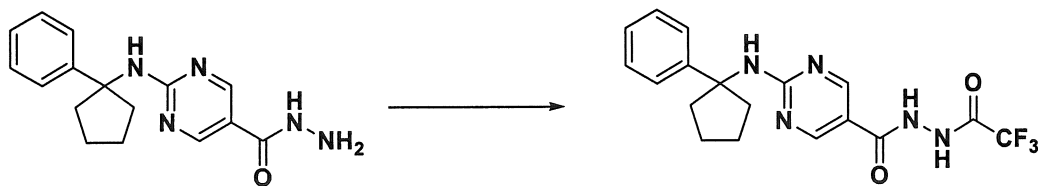


N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-((1-phenylcyclopentyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,192 g, 0,511 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,183 g, 0,767 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylcyclopentyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 25,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,26 - 2,23 (m, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 358,5 (M⁺ + 1).

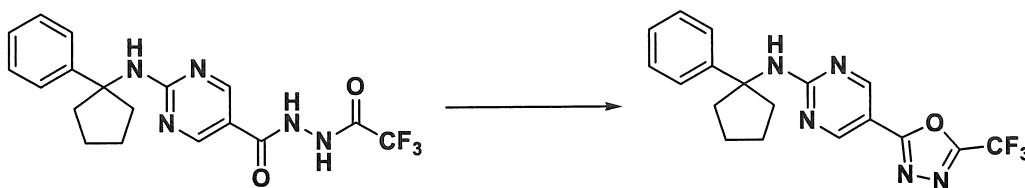
Ví dụ 5: Hợp chất 1580, N-(1-phenylcyclopentyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-phenylcyclopentyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,504 mmol) và trietylamin (0,105 ml, 0,757 mmol) trong diclometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,064 ml, 0,454 mmol). Hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ, rồi tiếp đó dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) để thu được 2-((1-phenylxyclopentyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,145 g, 73,1%).

Bước 2: Hợp chất 1580

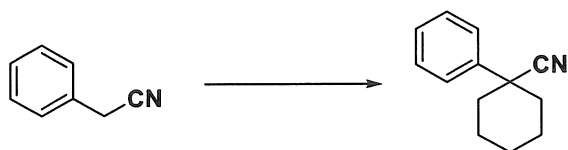


2-((1-phenylxyclopentyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,385 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,138 g, 0,578 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-phenylxyclopentyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 6,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 2H), 1,92 - 1,90 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 376,5 ($\text{M}^+ + 1$).

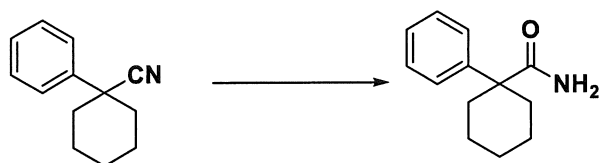
Ví dụ 6: Hợp chất 1581, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclohexyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-Phenylxyclohexan-1-cacbonitril



Dung dịch của phenylaxetonitril (2,000 g, 17,072 mmol) và 1,5-dibromopentan (2,036 ml, 17,072 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với natri hydrua (60,00%, 1,502 g, 37,559 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, và được phân chia giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-phenylxyclohexan-1-cacbonitril được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,370 g, 115,3%, dầu màu nâu).

Bước 2: 1-Phenylxyclohexan-1-cacboxamit



Hỗn hợp của 1-phenylxyclohexan-1-cacbonitril (1,660 g, 8,960 mmol) và axit polyphosphoric (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được khuấy bổ sung ở 110°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, rồi tiếp đó, hỗn hợp được rót từ từ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (300 ml) ở 0°C , rồi tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân

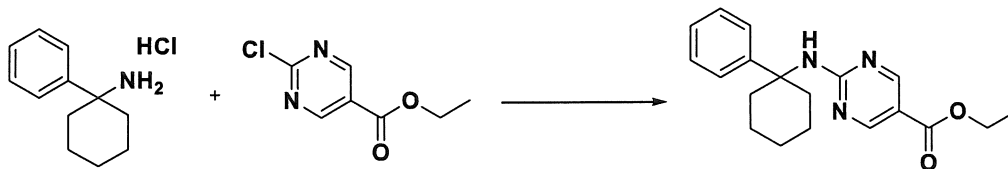
không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-phenylxyclohexan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,090 g, 59,8%).

Bước 3: 1-Phenylxyclohexan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-phenylxyclohexan-1-cacboxamit (1,090 g, 5,362 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 5,004 ml, 15,013 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với natri hypoclorua (11,00%, 5,080 g, 7,507 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 2,011 ml, 8,043 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-phenylxyclohexan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,536 g, 47,2%).

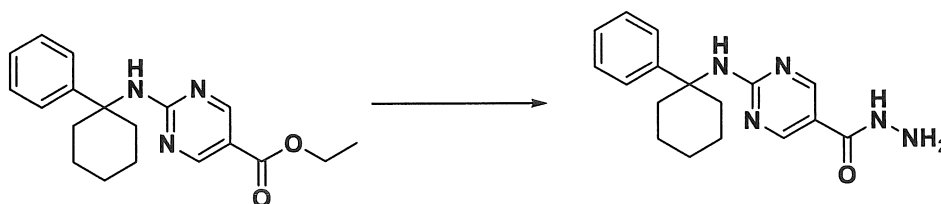
Bước 4: Etyl 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-phenylxyclohexan-1-amin hydroclorua (0,536 g, 2,532 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,496 g, 2,658 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,205 ml, 12,658 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 90°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, rồi tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng

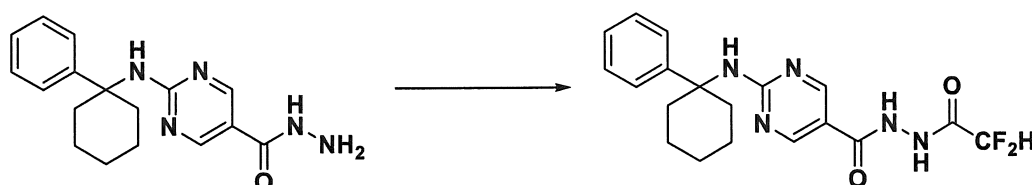
được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-15%) để thu được etyl 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (0,372 g, 45,2%).

Bước 5: 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,372 g, 1,143 mmol) và hydrazin monohydrat (1,111 ml, 22,863 mmol) trong etanol (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,342 g, 96,1%, chất rắn màu vàng nhạt).

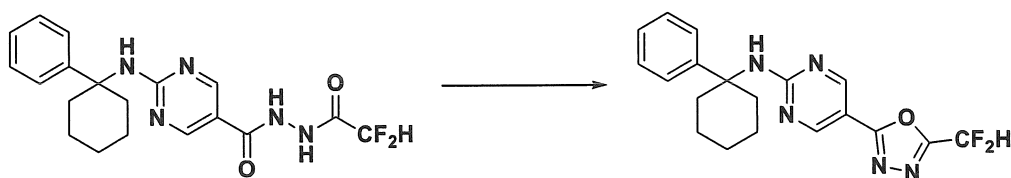
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,170 g, 0,546 mmol) và trietylamin (0,114 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4

ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,086 g, 0,491 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205 g, 96,4%).

Bước 7: Hợp chất 1581

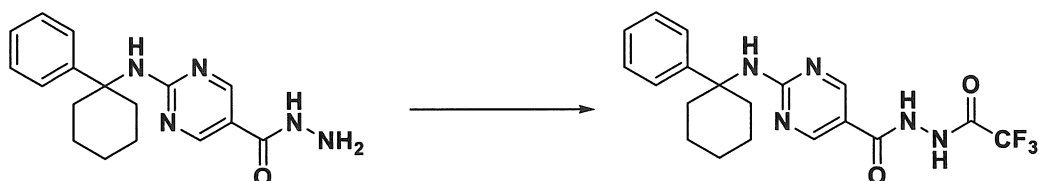


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,215 g, 0,552 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,197 g, 0,828 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclohexyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 31,7%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,01 - 6,75 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,54 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,94 (td, J = 13,1, 3,7 Hz, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 5H), 1,42 - 1,29 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 372,3 ($\text{M}^+ + 1$).

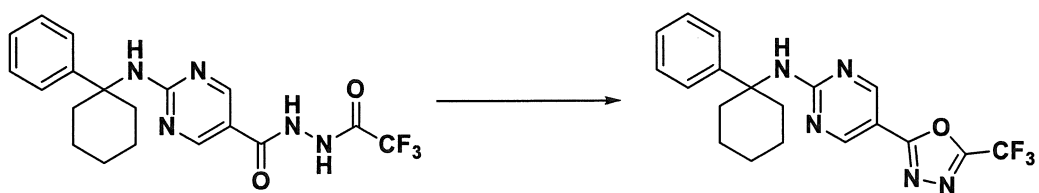
Ví dụ 7: Hợp chất 1582, N-(1-phenylxyclohexyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,170 g, 0,546 mmol) và trietylamin (0,114 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,069 ml, 0,491 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) để thu được 2-((1-phenylxyclohexyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 80,9%).

Bước 2: Hợp chất 1582



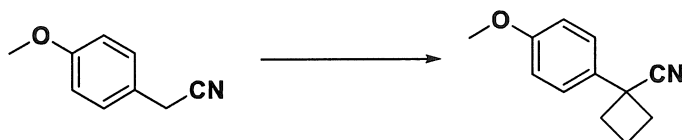
2-((1-phenylxyclohexyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,180 g, 0,442 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,158 g, 0,663 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn

hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-phenylxyclohexyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,020 g, 11,6%).

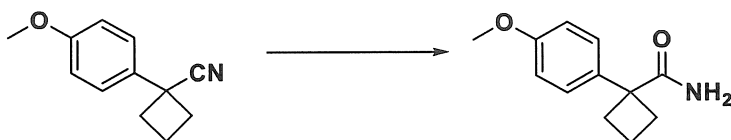
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,54 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 1,94 (td, $J = 13,1, 3,7$ Hz, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 5H), 1,43 - 1,36 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 390,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 8: Hợp chất 1603, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxypheyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

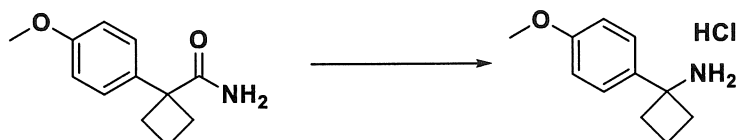
Bước 1: 1-(4-metoxypheyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(4-metoxypheyl)axetonitril (5,000 g, 33,972 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,989 g, 74,738 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (3,447 ml, 33,972 mmol), được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(4-metoxypheyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1,760 g, 27,7%).

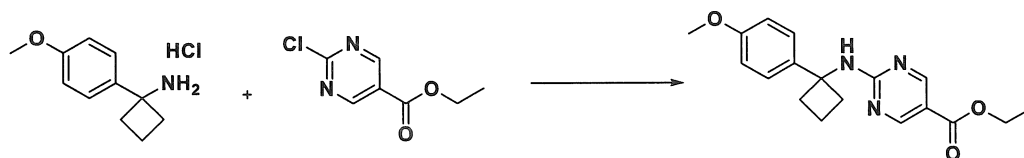
Bước 2: 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit

Dung dịch của 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,760 g, 9,400 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,376 g, 2,350 mmol), hydro peroxit (30,00%, 3,197 g, 28,199 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,030 g, 0,094 mmol) trong metanol (150 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,810 g, 93,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua

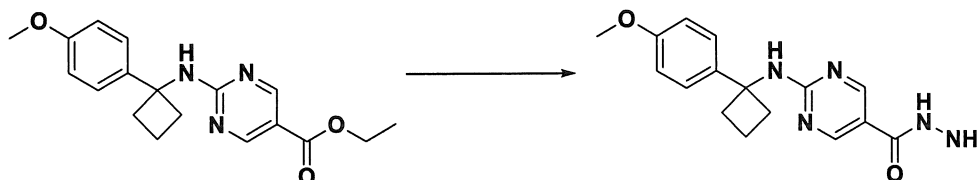
Dung dịch của 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,810 g, 8,818 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 6,904 ml, 12,345 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 8,230 ml, 24,691 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,307 ml, 13,227 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,546 g, 29,0%).

Bước 4: Ethyl 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



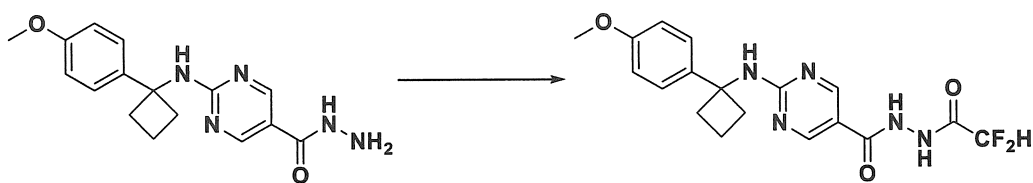
1-(4-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,546 g, 2,555 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,501 g, 2,683 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,225 ml, 12,774 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được tinh chế và cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được ethyl 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,239 g, 28,6%).

Bước 5: 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Ethyl 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,478 g, 1,460 mmol) và hydrazin monohydrat (1,419 ml, 29,202 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, kết tủa được lọc, được rửa bằng ethanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,433 g, 94,6%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,100 g, 0,319 mmol) và triethylamin (0,067 ml, 0,479 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,031 ml, 0,287 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 32,0%).

Bước 7: Hợp chất 1603



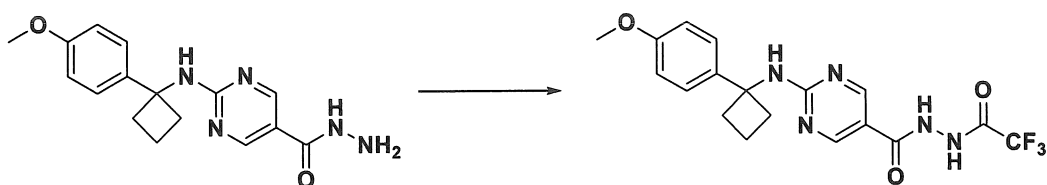
N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,040 g, 0,102 mmol) và 1-methoxy-N-triethylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,037 g, 0,153 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)-1H-tetrazol-4-yl)-1-methoxy-N-(triethylammonio)sulfonamide.

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,022 g, 57,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 2H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 - 6,76 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 374,4 ($\text{M}^+ + 1$).

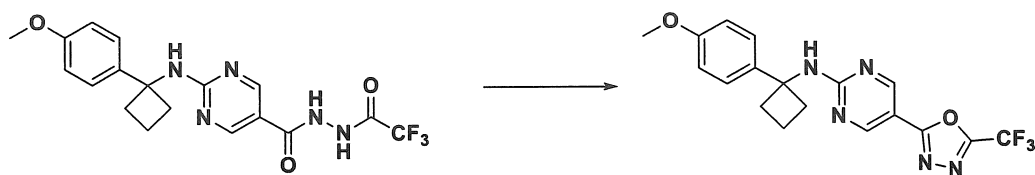
Ví dụ 9: Hợp chất 1604, N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-(((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-(((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,204 g, 0,651 mmol) và trietylamin (0,136 ml, 0,977 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,083 ml, 0,586 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được 2-(((1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,057 g, 21,4%).

Bước 2: Hợp chất 1604

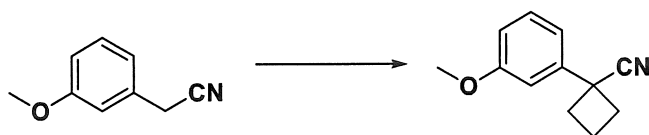


2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrimidin-5-carboxohydrazit (0,057 g, 0,139 mmol) và 1-methoxy-N-triethylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,050 g, 0,209 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(4-methoxyphenyl)cyclobutyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 14,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 392,4 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 10: Hợp chất 1605, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-methoxyphenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin

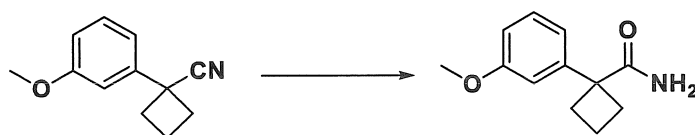
Bước 1: 1-(3-methoxyphenyl)cyclobutan-1-carbonitril



Dung dịch của 2-(3-methoxyphenyl)axetonitril (5,000 g, 33,972 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,989 g, 74,738 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (3,447 ml, 33,972 mmol), được khuấy ở nhiệt độ

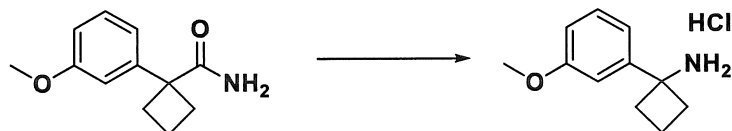
phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,810 g, 44,2%).

Bước 2: 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,810 g, 15,007 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,600 g, 3,752 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,105 g, 45,022 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,048 g, 0,150 mmol) trong metanol (150 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,970 g, 64,0%, chất rắn màu trắng).

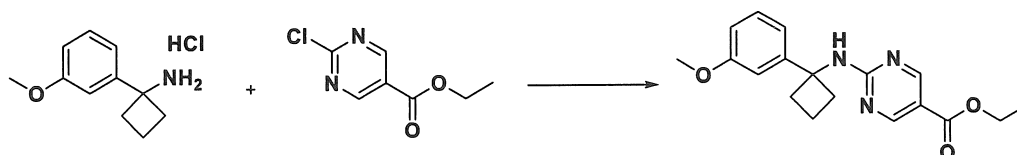
Bước 3: 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,970 g, 9,598 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 7,515 ml, 13,437 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 8,958 ml, 26,873 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước

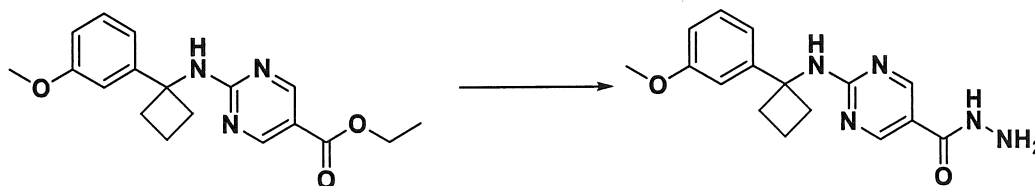
được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,599 ml, 14,396 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,070 g, 52,2%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



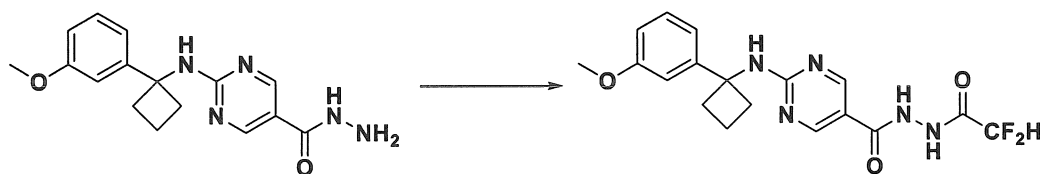
1-(3-metoxyphenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,070 g, 5,007 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,981 g, 5,257 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,360 ml, 25,034 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,140 g, 69,5%).

Bước 5: 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



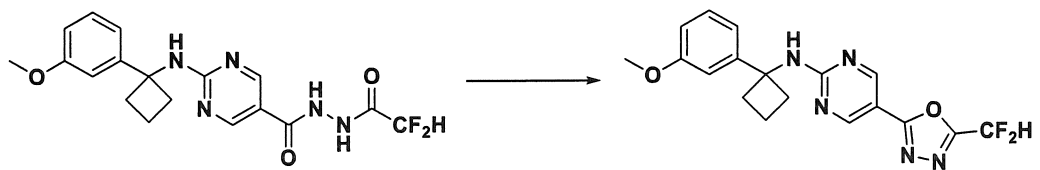
Etyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,140 g, 3,482 mmol) và hydrazin monohydrat (3,385 ml, 69,644 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,636 g, 58,3%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,336 g, 1,072 mmol) và triethylamin (0,224 ml, 1,608 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,105 ml, 0,965 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,103 g, 24,5%).

Bước 7: Hợp chất 1605

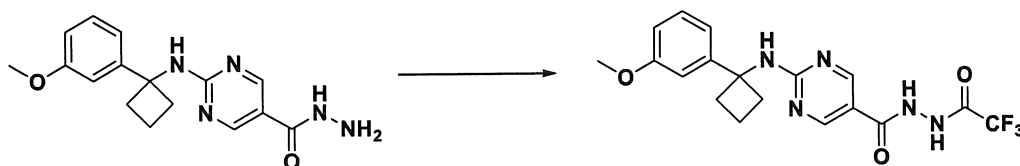


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,256 mmol) và axit clohydric (0,010 g, 0,268 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056 g, 58,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 374,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 11: Hợp chất 1606, N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

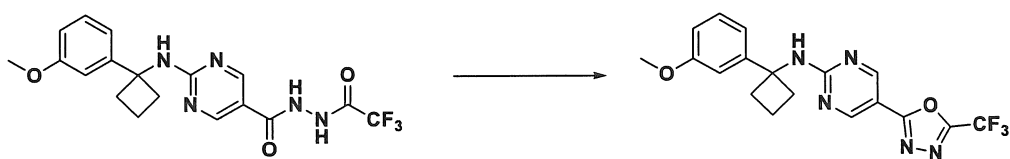
Bước 1: 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,300 g, 0,957 mmol) và trietylamin (0,200 ml, 1,436 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,122 ml, 0,862 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng

diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được 2-((1-(3-metoxypheyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 20,4%).

Bước 2: Hợp chất 1606

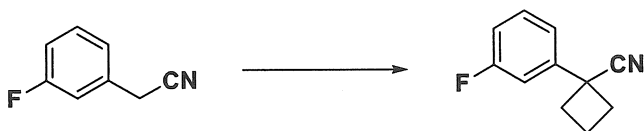


2-((1-(3-metoxypheyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,423 g, 1,033 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 37,00%, 0,998 g, 1,550 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(3-metoxypheyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,049 g, 12,1%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,20 - 2,00 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 392,1 ($\text{M}^+ + 1$).

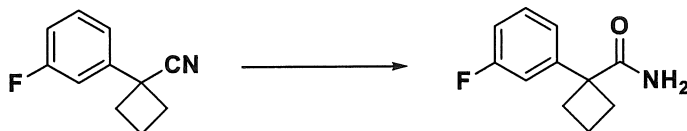
Ví dụ 12: Hợp chất 1607, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



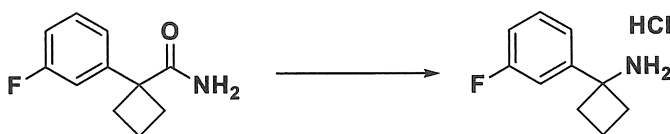
Dung dịch của 2-(3-flophenyl)axetonitril (6,000 g, 44,398 mmol) và natri hydrua (2,344 g, 97,676 mmol) trong N,N- dimetylformamit (200 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (4,504 ml, 44,398 mmol), được khuấy ở 50°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, và được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (4,270 g, 54,9%).

Bước 2: 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



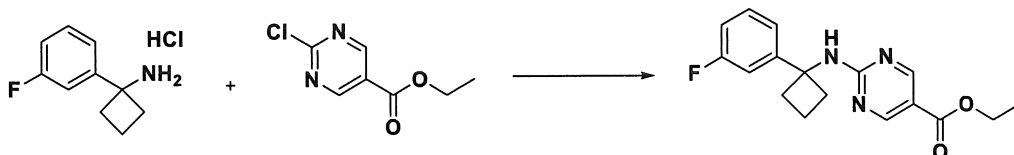
Dung dịch của 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,400 g, 13,698 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,548 g, 3,424 mmol), hydro peroxit (30,00%, 4,659 g, 41,094 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,044 g, 0,137 mmol) trong metanol (150 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,200 g, 83,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



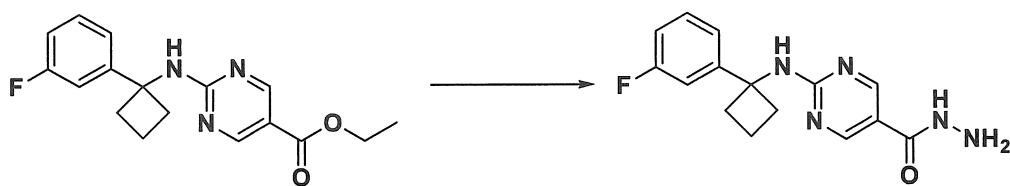
Dung dịch của 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (4,200 g, 21,737 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 17,019 ml, 30,432 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 20,288 ml, 60,863 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 8,151 ml, 32,605 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (2,390 g, 54,5%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



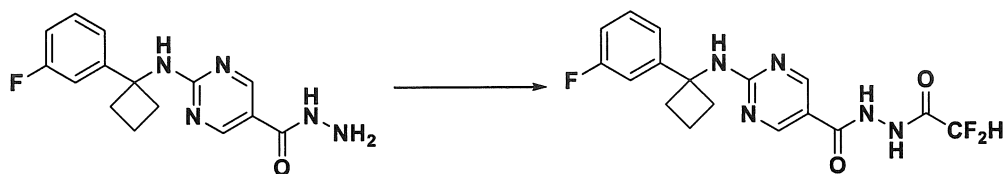
1-(3-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,609 g, 3,020 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,592 g, 3,171 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,630 ml, 15,099 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,390 g, 146,0%).

Bước 5: 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



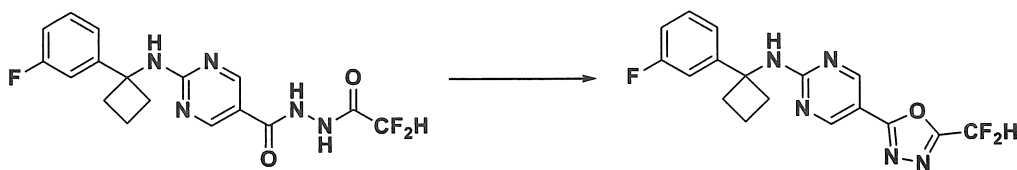
Etyl 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,390 g, 4,408 mmol) và hydrazin monohydrat (4,285 ml, 88,156 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,932 g, 70,2%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,500 g, 1,659 mmol) và trietylamin (0,347 ml, 2,489 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,162 ml, 1,493 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,112 g, 17,8%).

Bước 7: Hợp chất 1607

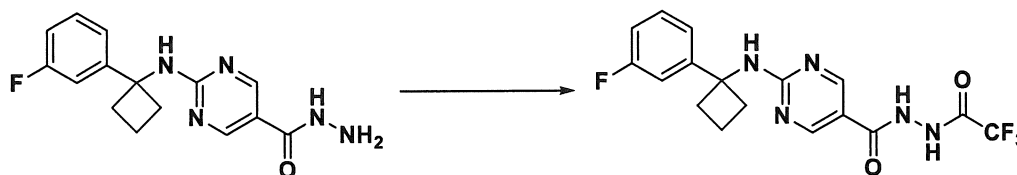


N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,112 g, 0,295 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,106 g, 0,443 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,012 g, 11,2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,02 - 6,76 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 362,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 13: Hợp chất 1608, N-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

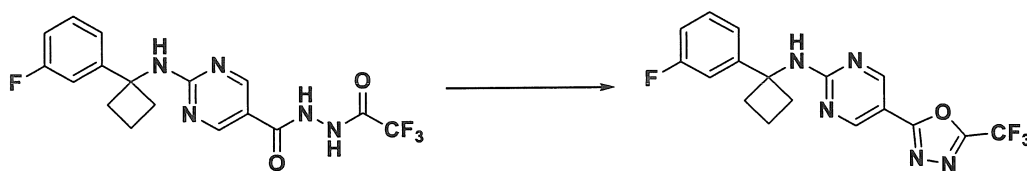
Bước 1: 2-((1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-5-carbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,432 g, 1,434 mmol) và trietylamin (0,300 ml, 2,150 mmol) trong

diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,182 ml, 1,290 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được 2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,071 g, 12,5%).

Bước 2: Hợp chất 1608

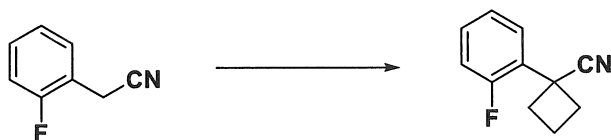


2-((1-(3-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,071 g, 0,179 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,064 g, 0,268 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 59,0%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 380,4 ($\text{M}^+ + 1$).

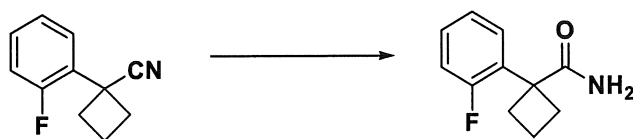
Ví dụ 14: Hợp chất 1609, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(2-flophenyl)axetonitril (3,000 g, 22,199 mmol) và natri hydrua (60,00%, 1,953 g, 48,838 mmol) trong N,N- dimetylformamit (150 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (2,253 ml, 22,199 mmol), được khuấy ở 50°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, và được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,000 g, 51,4%).

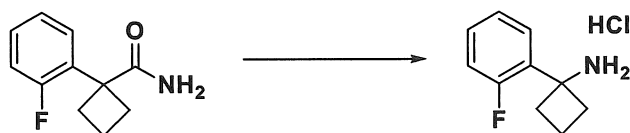
Bước 2: 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,760 g, 10,045 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,402 g, 2,511 mmol), hydro peroxit (30,00%, 3,417 g, 30,135 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,032 g, 0,100 mmol) trong metanol (150 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(2-

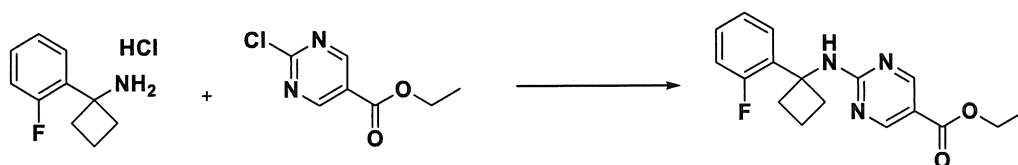
flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,760 g, 90,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,760 g, 9,109 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 7,132 ml, 12,752 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 8,502 ml, 25,505 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,416 ml, 13,663 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,609 g, 33,2%).

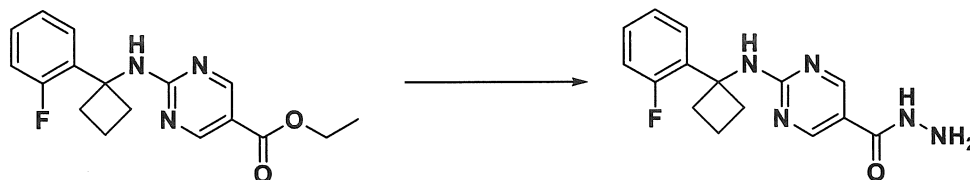
Bước 4: Etyl 2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,609 g, 3,020 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,592 g, 3,171 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,630 ml, 15,099 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-(2-

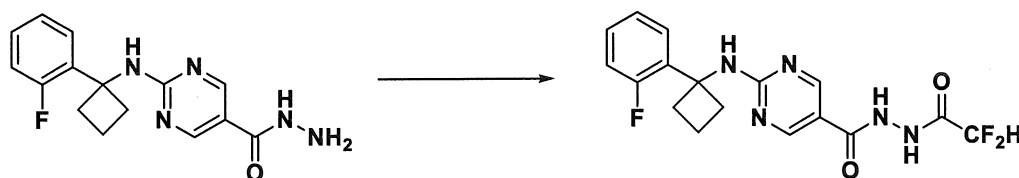
flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,565 g, 59,3%).

Bước 5: 2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,565 g, 1,792 mmol) và hydrazin monohydrat (1,742 ml, 35,833 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 64,8%).

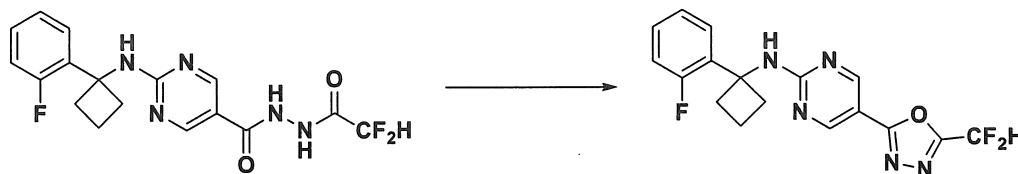
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,664 mmol) và trietylamin (0,139 ml, 0,996 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,065 ml, 0,597 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-

flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062 g, 24,6%).

Bước 7: Hợp chất 1609

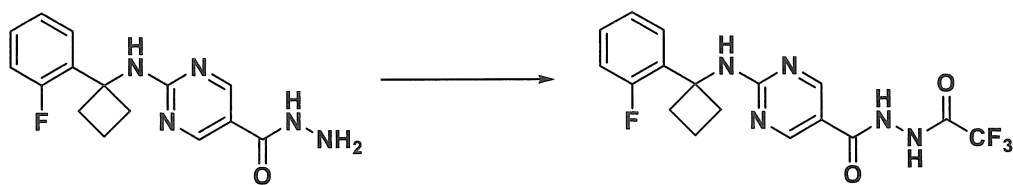


N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,062 g, 0,163 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,058 g, 0,245 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 13,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 7,64 (td, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,76 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,20 - 2,19 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 362,4 (*M*⁺ + 1).

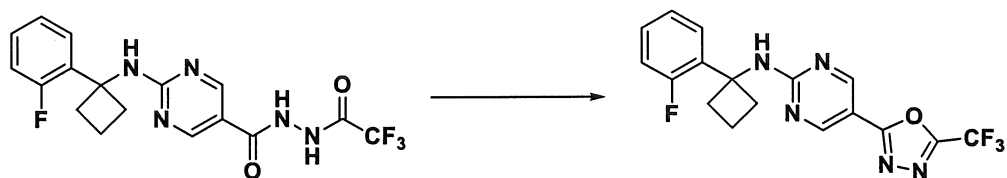
Ví dụ 15: Hợp chất 1610, N-(1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,150 g, 0,498 mmol) và triethylamin (0,104 ml, 0,747 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,063 ml, 0,448 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được 2-((1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,037 g, 18,7%).

Bước 2: Hợp chất 1610



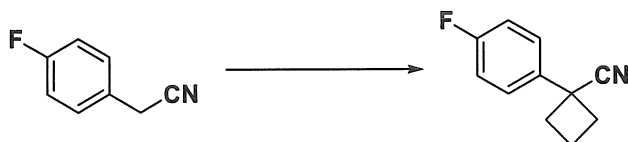
2-((1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,037 g, 0,093 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,033 g, 0,140 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được

N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,005 g, 14,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 2H), 7,64 (td, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380,4 ($\text{M}^+ + 1$).

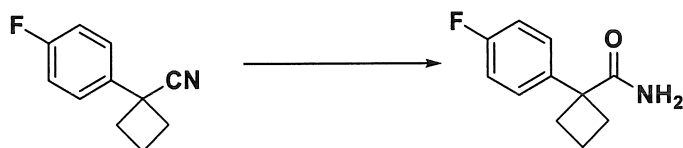
Ví dụ 16: Hợp chất 1611, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



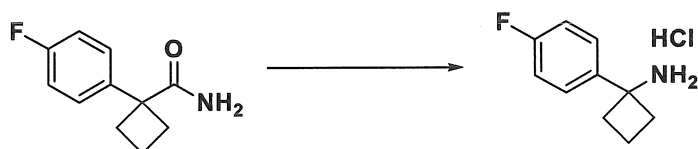
Dung dịch của 2-(4-flophenyl)axetonitril (5,000 g, 36,999 mmol) và natri hydrua (60,00%, 3,255 g, 81,397 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (3,773 ml, 36,999 mmol), được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (3,420 g, 52,8%).

Bước 2: 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



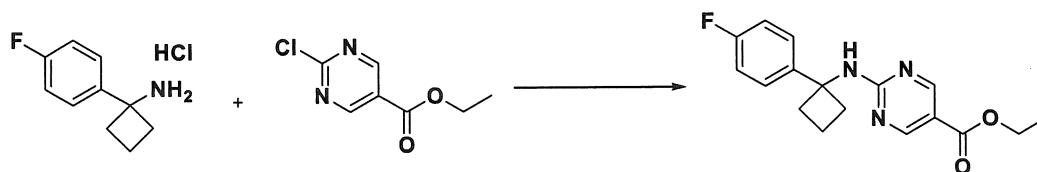
Dung dịch của 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,420 g, 19,519 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,781 g, 4,880 mmol), hydro peroxit (30,00%, 6,640 g, 58,558 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,063 g, 0,195 mmol) trong metanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,190 g, 84,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



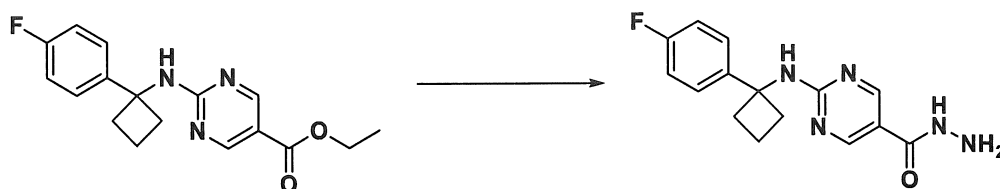
Dung dịch của 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,119 g, 16,142 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 12,639 ml, 22,599 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 15,066 ml, 45,198 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 6,053 ml, 24,213 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (2,380 g, 73,1%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



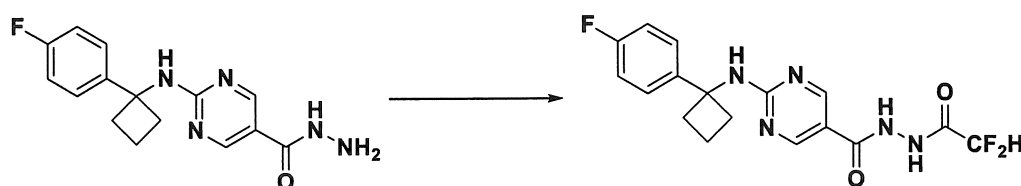
1-(4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 4,959 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,972 g, 5,207 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,296 ml, 7,438 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-20%) để thu được etyl 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,090 g, 69,7%).

Bước 5: 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



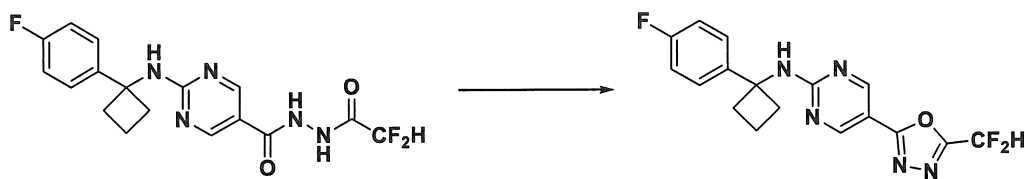
Etyl 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,090 g, 3,456 mmol) và hydrazin monohydrat (3,360 ml, 69,130 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,976 g, 93,7%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,500 g, 1,659 mmol) và trietylamin (0,347 ml, 2,489 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,162 ml, 1,493 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,226 g, 35,9%).

Bước 7: Hợp chất 1611

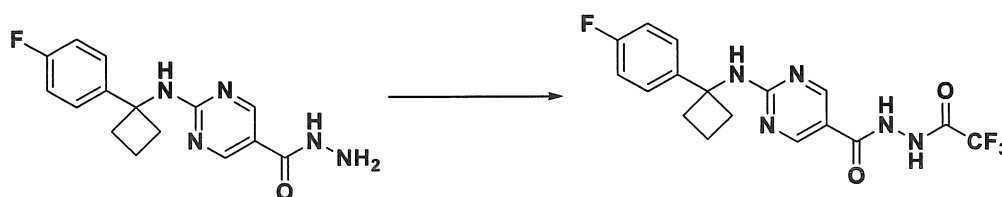


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,226 g, 0,596 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,213 g, 0,894 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,081 g, 37,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,04 - 6,76 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 362,2 ($\text{M}^+ + 1$).

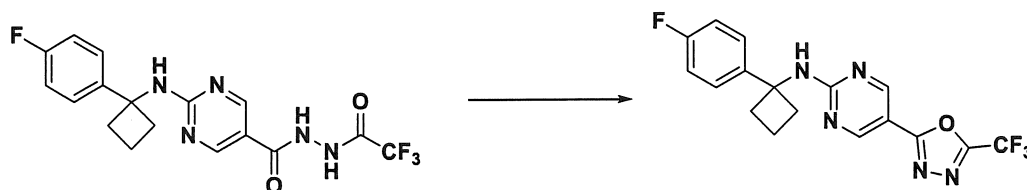
Ví dụ 17: Hợp chất 1612, N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 22-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,476 g, 1,580 mmol) và trietylamin (0,330 ml, 2,369 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,201 ml, 1,422 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được 2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,312 g, 49,7%).

Bước 2: Hợp chất 1612

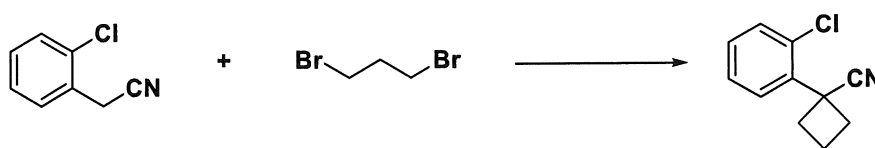


2-((1-(4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (8,000 g, 20,134 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 7,197 g, 30,202 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062 g, 0,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 380,3 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 18: Hợp chất 1614, N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

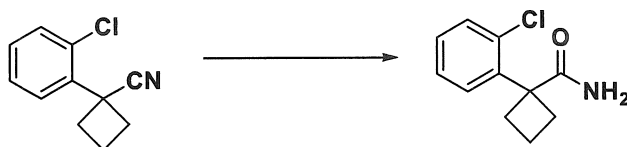
Bước 1: 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(2-clophenyl)axetonitril (3,000 g, 19,790 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (0,950 g, 39,580 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (2,018 ml, 19,790 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂,

cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (1,470 g, 38,8%).

Bước 2: 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,470 g, 7,670 mmol), tetra-n-butylamon bromua (0,025 g, 0,077 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 7,670 ml, 23,009 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 1,799 ml, 23,009 mmol) trong metanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 1,450 g, 90,2%. Chất rắn màu trắng).

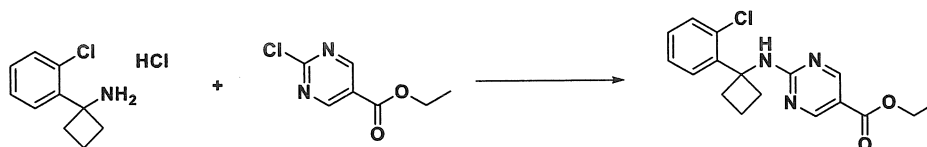
Bước 3: 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,450 g, 6,916 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 6,324 ml, 10,373 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 6,916 ml, 20,747 mmol) trong t-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với diclometan rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 3,458 ml, 13,831 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh.

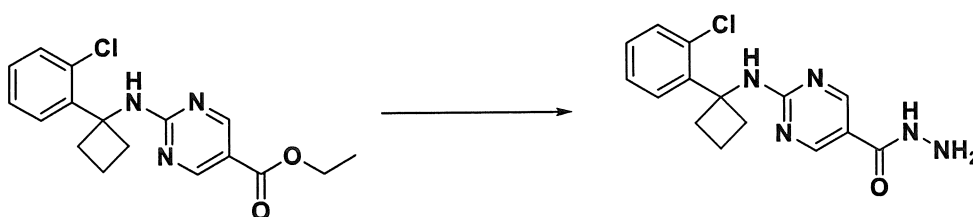
Kết tủa được lọc, được rửa bằng diethylene, và được sấy khô để thu được 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,800 g, 63,7%).

Bước 4: etyl 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 2,202 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,411 g, 2,202 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,767 ml, 4,404 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,500 g, 68,4%).

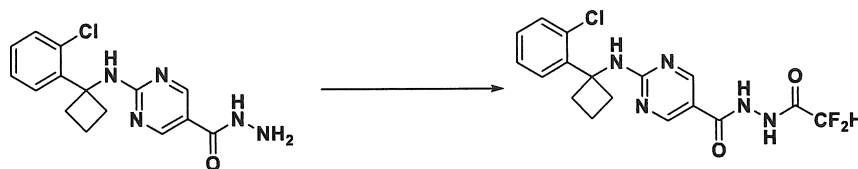
Bước 5: 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,500 g, 1,507 mmol) và Hydrazin monohydrat (1,465 ml, 30,139 mmol) trong ethanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần

tinh chế thêm 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,250 g, 52,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,127 g, 0,400 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,039 ml, 0,360 mmol) và trietylamin (0,084 ml, 0,599 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-100%) để thu được 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng dầu không màu (0,050 g, 31,6%).

Bước 7: Hợp chất 1614



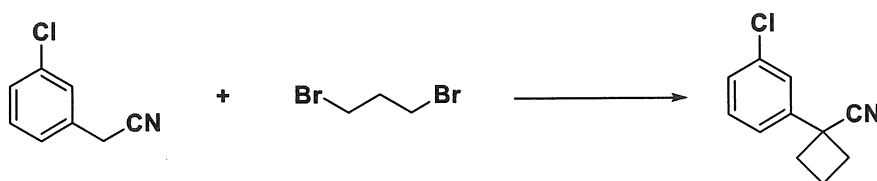
Hỗn hợp của 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,030 g, 0,076 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,027 g, 0,114 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,010 g, 34,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,31 ~ 7,24 (m, 2H), 7,20 ~ 7,15 (m, 1H), 7,01 ~ 6,75 (m, 2H), 2,90 ~ 2,83 (m, 2H), 2,78 ~ 2,71 (m, 2H), 2,30 ~ 2,19 (m, 1H), 1,96 ~ 1,82 (m, 1H), LRMS (ES) m/z 378,39 ($\text{M}^+ + 1$).

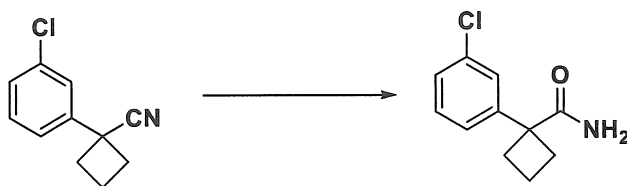
Ví dụ 19: Hợp chất 1615, N-(1-(3-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



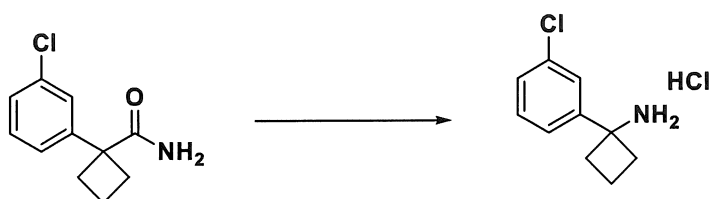
Dung dịch của 2-(3-clophenyl)axetonitril (3,000 g, 19,790 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 1,583 g, 39,580 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (3,995 g, 19,790 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,250 g, 59,3%).

Bước 2: 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit

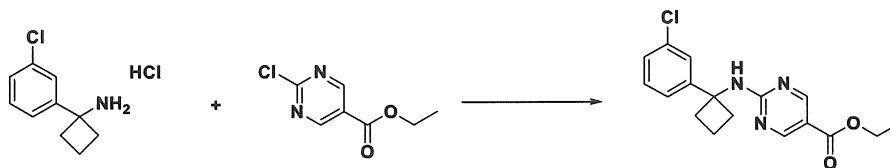


Dung dịch của 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,250 g, 11,740 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,053 g, 0,164 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 11,740 ml, 35,219 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 2,754 ml, 35,219 mmol) trong metanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 2,400 g, 97,5%, Chất rắn màu trắng).

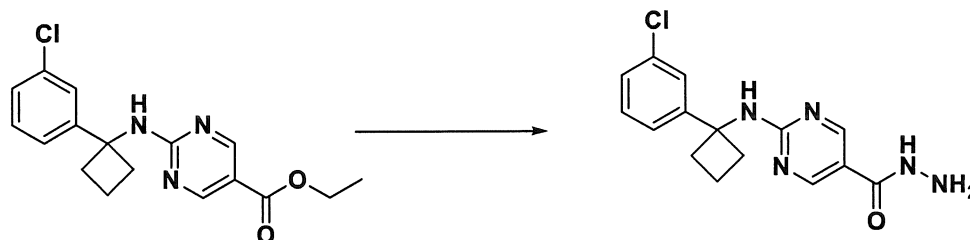
Bước 3: 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



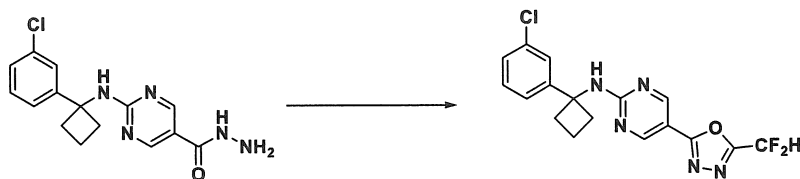
Dung dịch của 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,400 g, 11,447 mmol), Natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 10,468 ml, 17,170 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 11,447 ml, 34,340 mmol) trong t-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với diclometan (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 5,723 ml, 22,893 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 57,7%).

Bước 4: etyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch của 1-(3-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 2,202mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,411 g, 2,202 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,767 ml, 4,404 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,420 g, 57,5%).

Bước 5: 2-((1-(3-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

Dung dịch của etyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,450 g, 1,356 mmol) và hydrazin monohydrat (1,318 ml, 27,125 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(3-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,110 g, 25,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: Hợp chất 1615

Dung dịch của 2-((1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,110 g, 0,346 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,312 mmol) và trietylamin (0,072 ml, 0,519 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu màu vàng (0,030 g, 22,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 2H), 7,51 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,40 (m, 1H), 7,40 ~ 7,38 (m, 1H), 7,29 ~ 7,25 (m, 1H), 7,23 ~ 7,20 (m, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,50 (s, 1H), 2,77 ~ 2,70 (m, 2H), 2,62 ~ 2,55 (m, 2H), 2,25 ~ 2,17 (m, 1H), 2,08 ~ 1,99 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 378,1 ($\text{M}^+ + 1$).

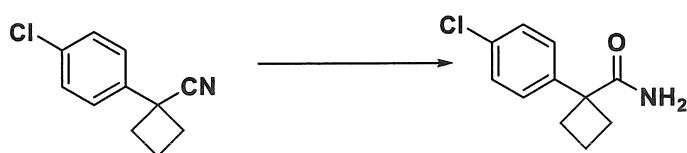
Ví dụ 20: Hợp chất 1616, N-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-chlorophenyl)cyclobutan-1-carbonitril

Dung dịch của 2-(4-chlorophenyl)axetonitril (3,000 g, 19,790 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (0,950 g, 39,580 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ

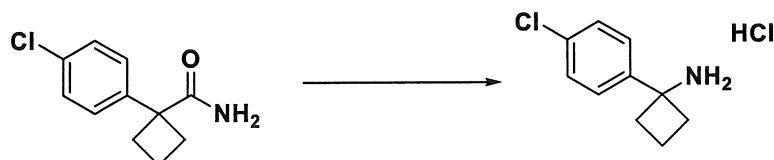
phòng với 1,3-dibromopropan (2,018 ml, 19,790 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (1,840 g, 48,5%).

Bước 2: 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,840 g, 9,600 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,031 g, 0,096 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 9,600 ml, 28,801 mmol) và hydro peroxit (30,00% solution, 2,252 ml 28,801 mmol) trong metanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 1,970 g, 97,9%, chất rắn màu trắng).

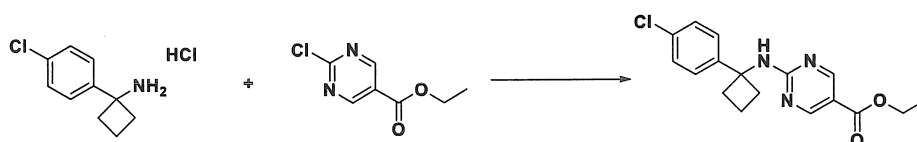
Bước 3: 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,970 g, 9,396 mmol), Natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 8,592 ml, 14,094 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 9,396 ml, 28,187 mmol) trong t-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước

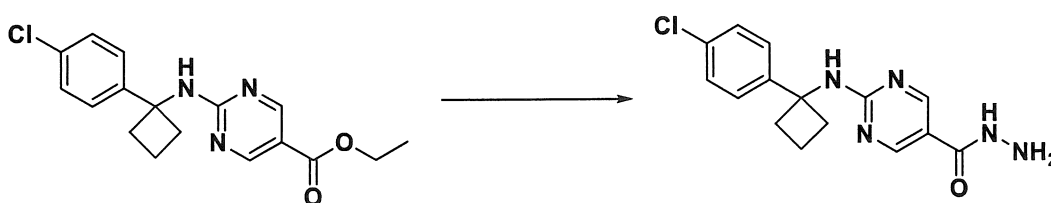
được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với diclometan (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 4,698ml, 18,791 mmol) rồi được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,900 g, 52,7%).

Bước 4: etyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



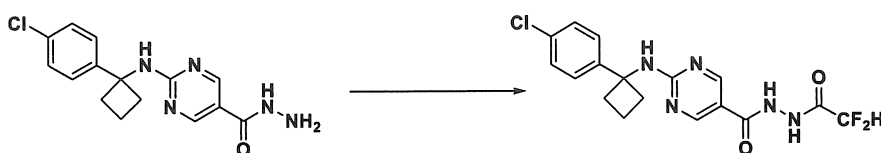
Dung dịch của 1-(4-clophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 2,202 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,411 g, 2,202 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,767 ml, 4,404mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,420 g, 57,5%).

Bước 5: 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



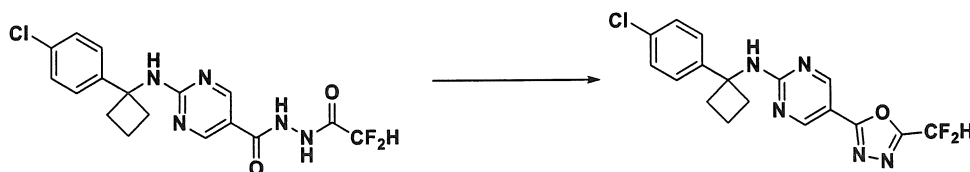
Hỗn hợp của etyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,420 g, 1,266 mmol) và hydrazin monohydrat (1,230 ml, 25,316 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,310 g, 77,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,176 g, 0,554 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,054 ml, 0,498 mmol) và trietylamin (0,116 ml, 0,831 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng dầu không màu (0,098 g, 44,7%).

Bước 7: Hợp chất 1616

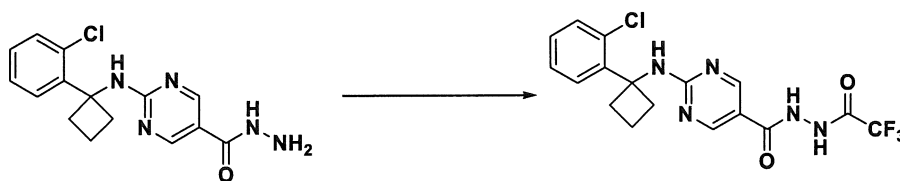


Hỗn hợp của 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,098 g, 0,248 mmol) và 1-metoxy-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,089 g, 0,371 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,015 g, 16,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,47 ~ 7,44 (m, 2H), 7,32 ~ 7,28 (m, 2H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,54 (s, 1H), 2,76 ~ 2,69 (m, 2H), 2,63 ~ 2,55 (m, 2H), 2,24 ~ 2,17 (m, 1H), 2,06 ~ 2,03 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 378,1 (M⁺ + 1).

Ví dụ 21: Hợp chất 1617, N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

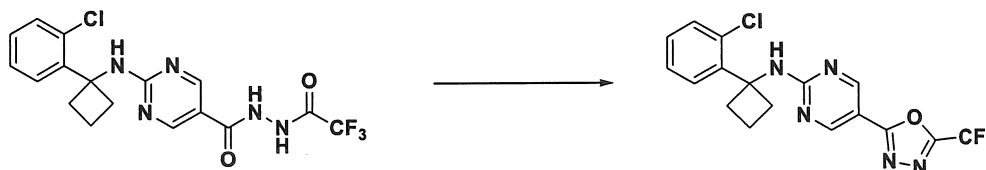
Bước 1: 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,106 g, 0,334 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,042 ml, 0,300 mmol) và triethylamin (0,070 ml, 0,500 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan,

được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-100%) để thu được 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng dầu không màu (0,063 g, 45,6%).

Bước 2: Hợp chất 1617

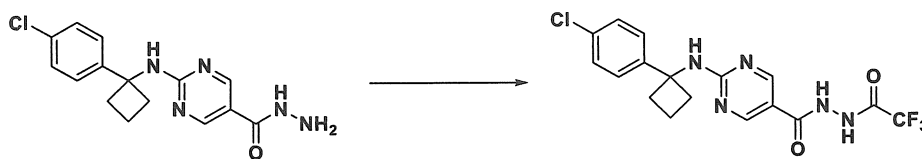


Hỗn hợp của 2-((1-(2-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,063 g, 0,152 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,054 g, 0,228 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,015 g, 24,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 ~ 8,85 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 ~ 7,25 (m, 2H), 7,20 ~ 7,16 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,90 ~ 2,83 (m, 2H), 2,78 ~ 2,71 (m, 2H), 2,30 ~ 2,21 (m, 1H), 1,97 ~ 1,87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396,37 ($\text{M}^+ + 1$).

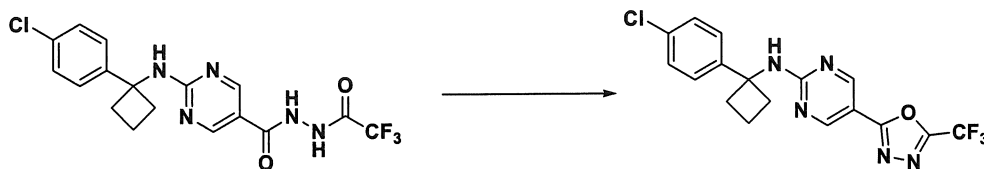
Ví dụ 22: Hợp chất 1618, N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,098 g, 0,308 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,039 ml, 0,278 mmol) và trietylamin (0,064 ml, 0,463 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng dầu không màu (0,062 g, 48,6%).

Bước 2: Hợp chất 1618

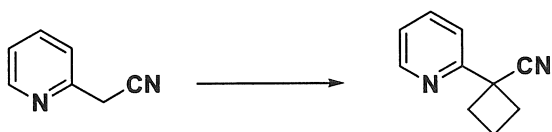


Hỗn hợp của 2-((1-(4-clophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,062 g, 0,150 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,054 g, 0,225 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,015 g, 25,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 ~ 8,87 (m, 2H), 7,47 ~ 7,43 (m, 2H), 7,32 ~ 7,28 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 2,77 ~ 2,70 (m, 2H), 2,63 ~ 2,56 (m, 2H), 2,24 ~ 2,17 (m, 1H), 2,04 ~ 2,02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396,43 ($\text{M}^+ + 1$).

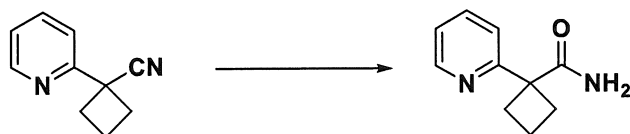
Ví dụ 23: Hợp chất 1640, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(pyridin-2-yl)axetonitril (5,000 g, 42,323 mmol) và natri hydrua (2,234 g, 93,110 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (8,545 g, 42,323 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung nước (10 ml, khuấy 10 phút) rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) để thu được 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,891 g, 11,4%).

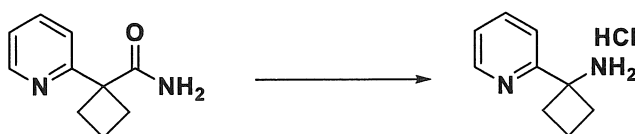
Bước 2: 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (0,891 g, 5,632 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,225 g, 1,408 mmol), hydro peroxit (30,00%, 1,916 g, 16,896 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,018 g, 0,056 mmol) trong metanol (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ,,

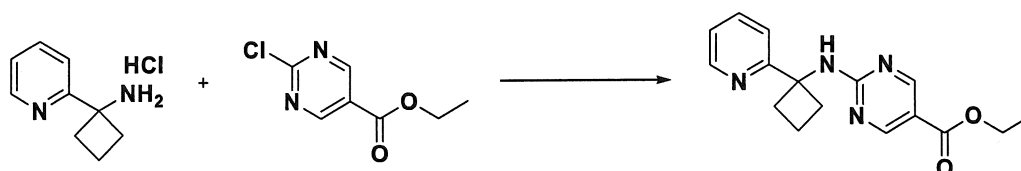
rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,384 g, 38,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,384 g, 2,179 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 1,706 ml, 3,051 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 2,034 ml, 6,101 mmol) trong 1-butanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,817 ml, 3,269 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,240 g, 59,6%).

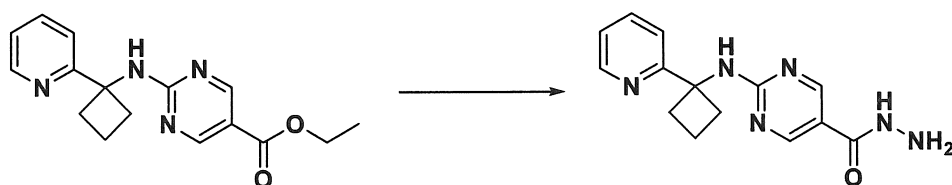
Bước 4: Etyl 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(pyridin-2-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,240 g, 1,300 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,252 g, 1,365 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,679 ml, 3,899 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn

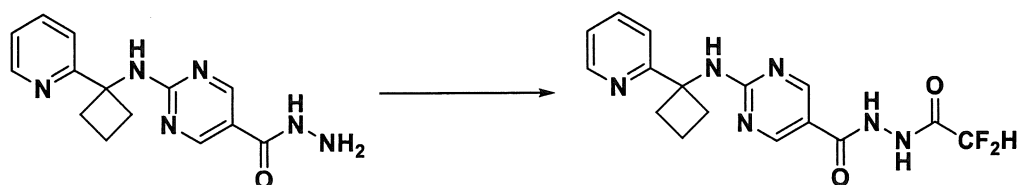
hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-20%) để thu được etyl 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,243 g, 62,7%).

Bước 5: 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,243 g, 0,814 mmol) và hydrazin monohydrat (0,792 ml, 16,290 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,154 g, 66,5%).

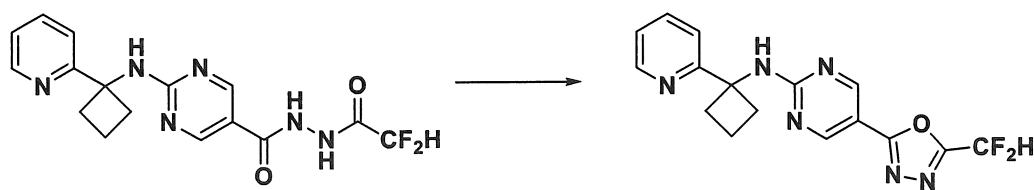
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,080 g, 0,281 mmol) và trietylamin (0,059 ml, 0,422 mmol) trong N,N- dimetylformamit (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,253 mmol), được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản

ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,051 g, 50,0%).

Bước 7: Hợp chất 1640

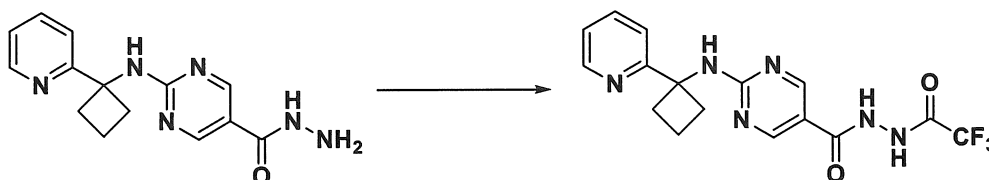


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,051 g, 0,141 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,067 g, 0,282 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,046 g, 94,9%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 7,69 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,02 - 6,77 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,26 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,12 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 345,4 ($\text{M}^+ + 1$).

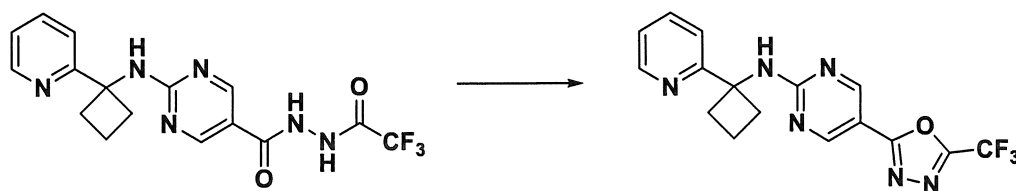
Ví dụ 24: Hợp chất 1641, N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,074 g, 0,260 mmol) và trietylamin (0,054 ml, 0,390 mmol) trong N,N- dimetylformamit (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,033 ml, 0,234 mmol), được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) để thu được 2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 41,4%).

Bước 2: Hợp chất 1641



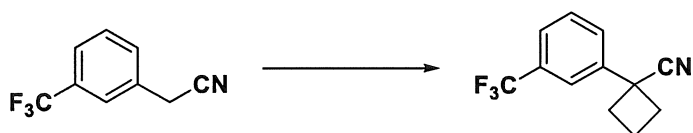
2-((1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,041 g, 0,108 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,039 g, 0,162 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong

30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 25,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 - 8,61 (m, 1H), 7,68 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 363,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 25: Hợp chất 1642, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

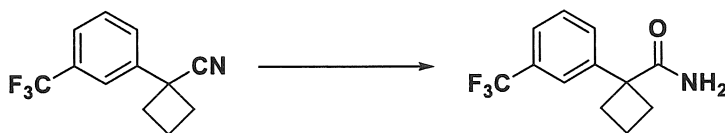
Bước 1: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(3-(triflometyl)phenyl)axetonitril (3,000 g, 16,203 mmol) và natri hydrua (60,00%, 1,426 g, 35,647 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (1,731 ml, 16,203 mmol), được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(3-

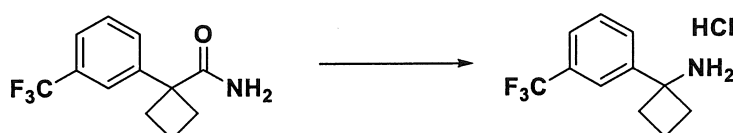
(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (0,945 g, 25,9%).

Bước 2: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (0,945 g, 4,196 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,168 g, 1,049 mmol), hydro peroxit (30,00%, 1,427 g, 12,588 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,014 g, 0,042 mmol) trong metanol (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 98,0%, dầu không màu).

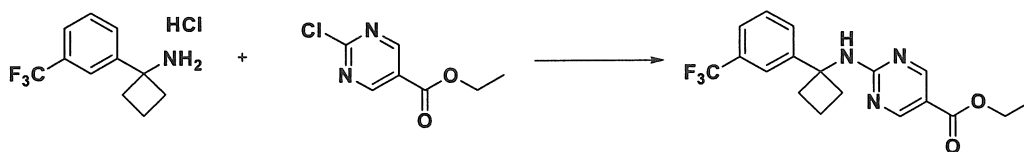
Bước 3: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,000 g, 4,111 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 3,219 ml, 5,756 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 3,837 ml, 11,512 mmol) trong 1-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, Cặn được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,542 ml, 6,167 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng

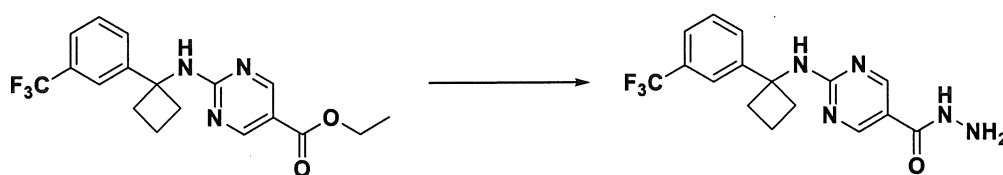
etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,519 g, 50,2%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,519 g, 2,062 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,404 g, 2,165 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,078 ml, 6,186 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-10%) để thu được etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,338 g, 44,9%).

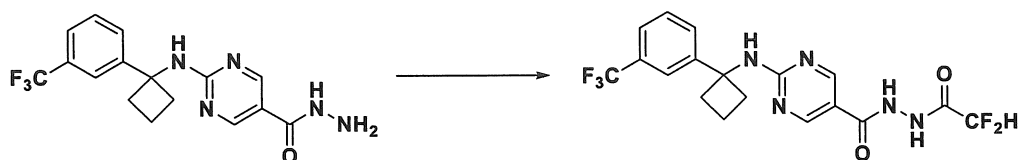
Bước 5: 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,338 g, 0,925 mmol) và hydrazin monohydrat (0,899 ml, 18,502 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-

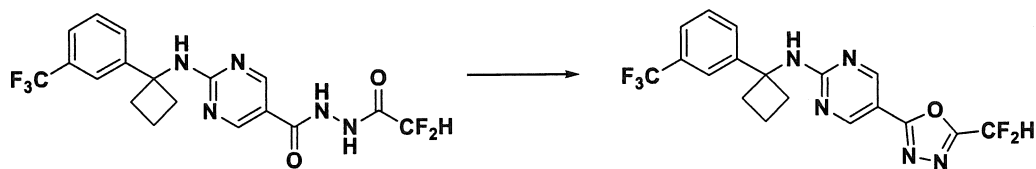
(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205 g, 63,1%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,285 mmol) và trietylamin (0,060 ml, 0,427 mmol) trong N,N- dimetylformamit (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,256 mmol), được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,060 g, 49,1%).

Bước 7: Hợp chất 1642



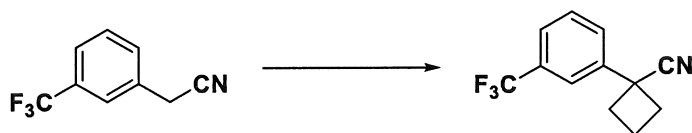
N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,060 g, 0,140 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,050 g, 0,210 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn

hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 5-20%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,005 g, 8,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,02 - 7,76 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 412,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 26 : Hợp chất 1670, 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

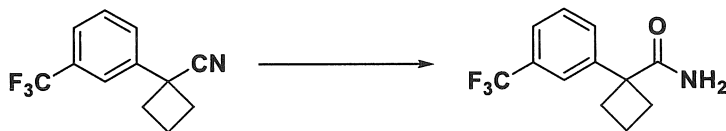
Bước 1: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(3-(triflometyl)phenyl)axetonitril (3,000 g, 16,203 mmol) và natri hydrua (60,00%, 1,426 g, 35,647 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được trộn ở 0°C với 1,3-dibromopropan (1,731 ml, 16,203 mmol), được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; ethyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(3-

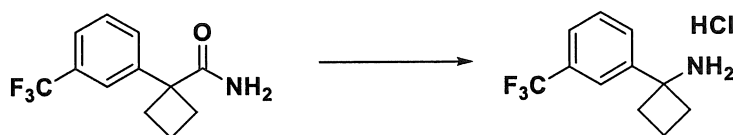
(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (0,945 g, 25,9%).

Bước 2: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3-(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-cacbonitril (0,945 g, 4,196 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,168 g, 1,049 mmol), hydro peroxit (30,00%, 1,427 g, 12,588 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,014 g, 0,042 mmol) trong metanol (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(3-(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 98,0%, dầu không màu).

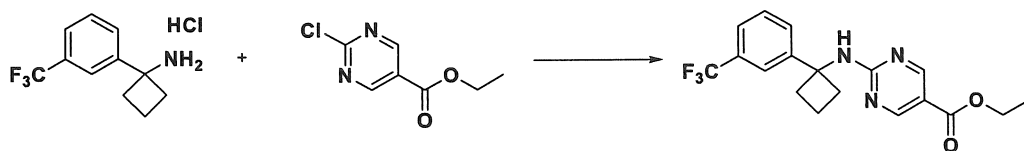
Bước 3: 1-(3-(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3-(triflometyl)phenyl)xylobutan-1-cacboxamit (1,000 g, 4,111 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 3,219 ml, 5,756 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 3,837 ml, 11,512 mmol) trong 1-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,542 ml, 6,167 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa

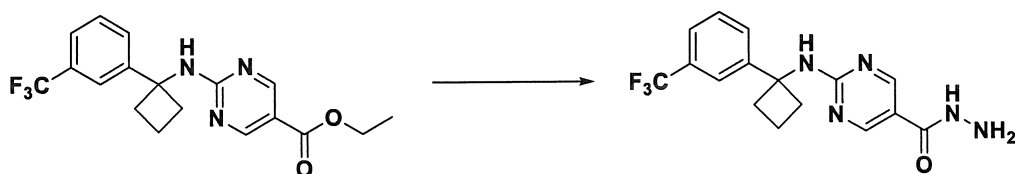
bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,519 g, 50,2%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



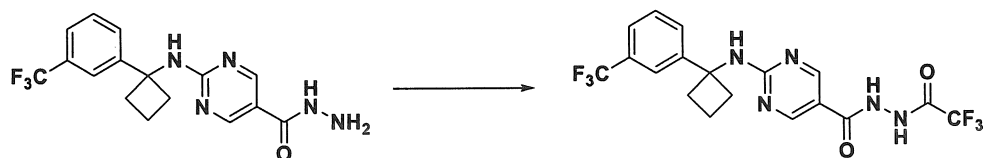
1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,519 g, 2,062 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,404 g, 2,165 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,078 ml, 6,186 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-10%) để thu được etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,338 g, 44,9%).

Bước 5: 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



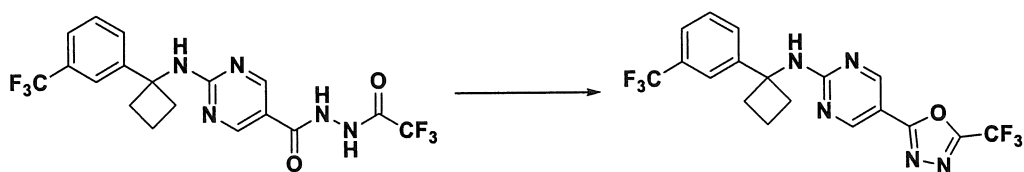
Etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,338 g, 0,925 mmol) và hydrazin monohydrat (0,899 ml, 18,502 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205 g, 63,1%).

Bước 6: N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,105 g, 0,299 mmol) và trietylamin (0,062 ml, 0,448 mmol) trong N,N- dimetylformamit (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,038 ml, 0,269 mmol), được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,097 g, 72,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: Hợp chất 1670



N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,097 g, 0,217 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,078 g, 0,325 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại

bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-15%) để thu được sản phẩm thô vốn được sắc ký lại (tấm SiO_2 , 20x20x1 mm; etyl axetat/hexan = 30%) để thu được 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 9,7%).

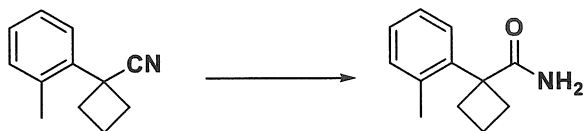
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 430,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 27: Hợp chất 1671, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

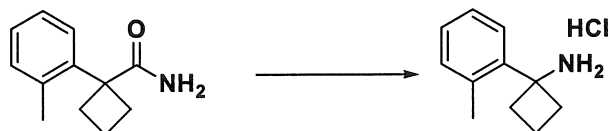
Bước 1: 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(o-tolyl)axetonitril (5,000 g, 38,116 mmol) và natri hydrua (60,00%, 3,354 g, 83,854 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với 1,3-dibromopropan (3,867 ml, 38,116 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,460 g, 22,4%).

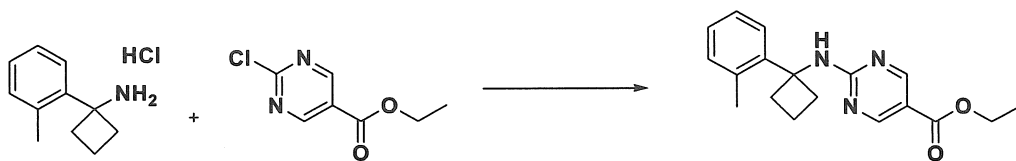
Bước 2: 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit

Dung dịch của 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,460 g, 8,526 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,341 g, 2,132 mmol), hydro peroxit (30,00%, 2,900 g, 25,578 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,027 g, 0,085 mmol) trong metanol (70 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,560 g, 96,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua

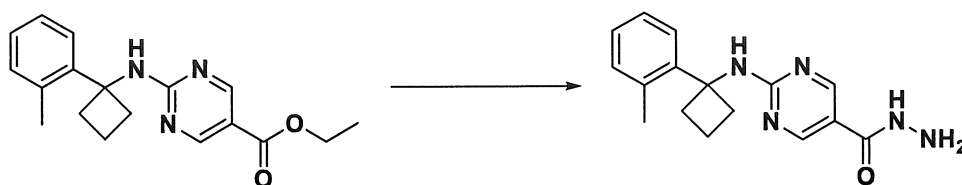
Dung dịch của 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,560 g, 8,243 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 8,50%, 8,352 ml, 11,540 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 7,693 ml, 23,079 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,091 ml, 12,364 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-(o-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 73,6%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



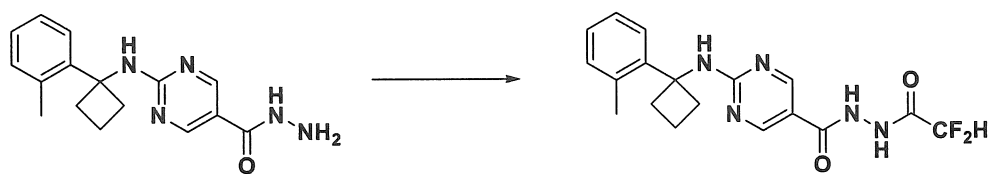
1-(o-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,600 g, 3,035 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,595 g, 3,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,586 ml, 9,104 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-10%) để thu được etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,355 g, 37,6%).

Bước 5: 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



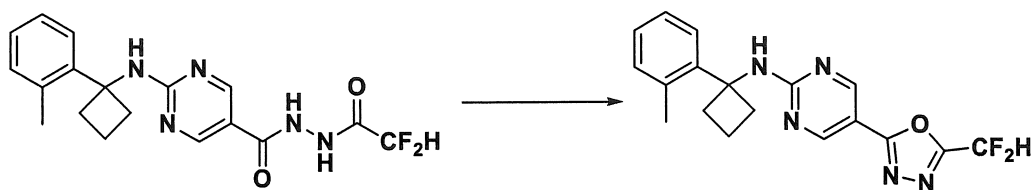
Etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,355 g, 1,140 mmol) và hydrazin monohydrat (1,108 ml, 22,801 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 59,0%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,122 g, 0,410 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,040 ml, 0,369 mmol) và trietylamin (0,086 ml, 0,615 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ, dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,155 g, 100,6%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 7: Hợp chất 1671

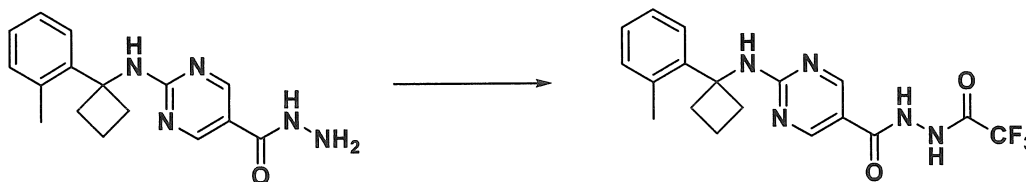


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,155 g, 0,413 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,148 g, 0,619 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062 g, 42,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, 2H), 7,66 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,21 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 - 6,76 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 358,5 ($M^+ + 1$).

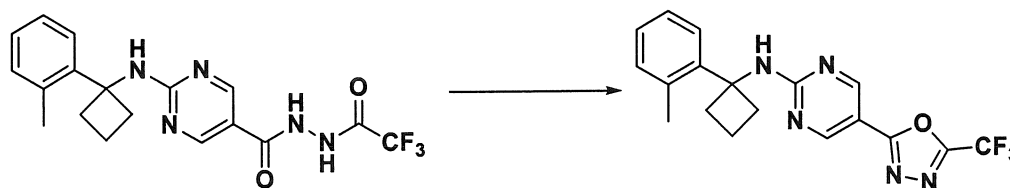
Ví dụ 28: Hợp chất 1672, N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,078 g, 0,262 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,033 ml, 0,236 mmol) và trietylamin (0,055 ml, 0,393 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,100 g, 96,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 1672



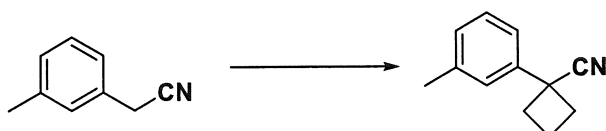
2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,254 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-

metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,091 g, 0,381 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(o-tolyl)xcyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,007 g, 7,3%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,88 - 2,21 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 376,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 29: Hợp chất 1673, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(m-tolyl)xcyclobutyl)pyrimidin-2-amin

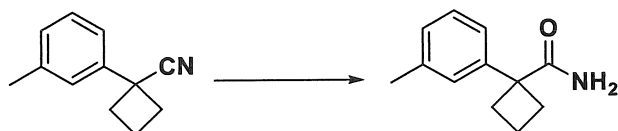
Bước 1: 1-(m-tolyl)xcyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(m-tolyl)axetonitril (5,000 g, 38,116 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với natri hydrua (2,012 g, 83,854 mmol) và 1,3-dibromopropan (7,695 g, 38,116 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản

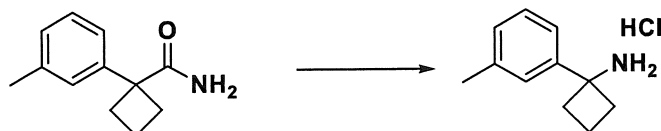
phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,770 g, 42,4%).

Bước 2: 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,770 g, 15,898 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,636 g, 3,974 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,408 g, 47,693 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,051 g, 0,159 mmol) trong metanol (70 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,020 g, 67,1%, dầu màu vàng nhạt).

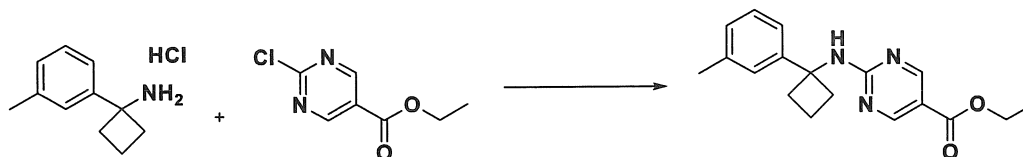
Bước 3: 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,000 g, 5,284 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 8,50%, 5,354 ml, 7,397 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 4,931 ml, 14,794 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,981 ml, 7,926 mmol) và được khuấy ở nhiệt

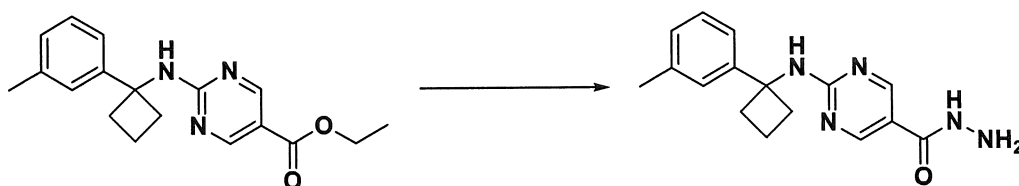
độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 1-(m-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,800 g, 76,6%).

Bước 4: Ethyl 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



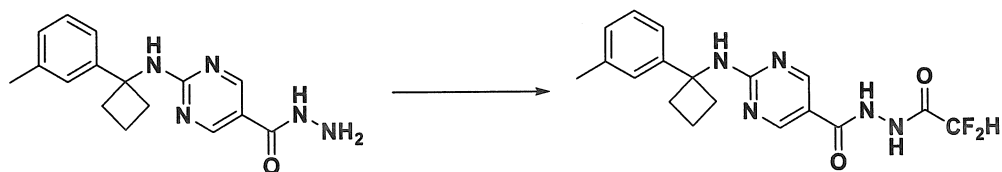
1-(m-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 2,023 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,396 g, 2,124 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,057 ml, 6,069 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 5-10%) để thu được ethyl 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,349 g, 55,4%).

Bước 5: 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



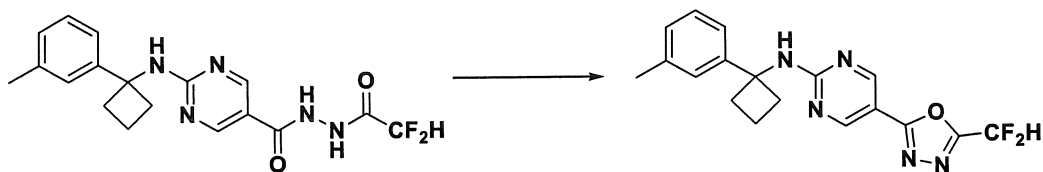
Ethyl 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,349 g, 1,121 mmol) và hydrazin monohydrat (1,089 ml, 22,416 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,278 g, 83,4%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,148 g, 0,498 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,448 mmol) và trietylamin (0,104 ml, 0,747 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,180 g, 96,3%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 7: Hợp chất 1673



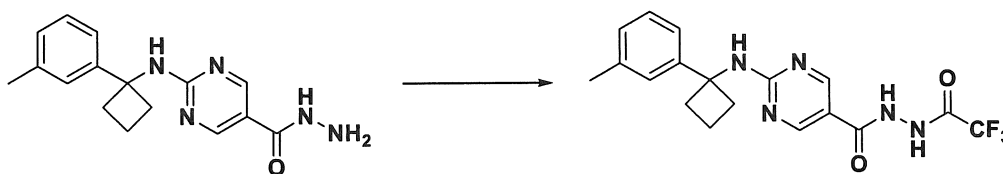
N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,180 g, 0,480 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,171 g, 0,719 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc

bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 27,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 358,4 ($M^+ + 1$).

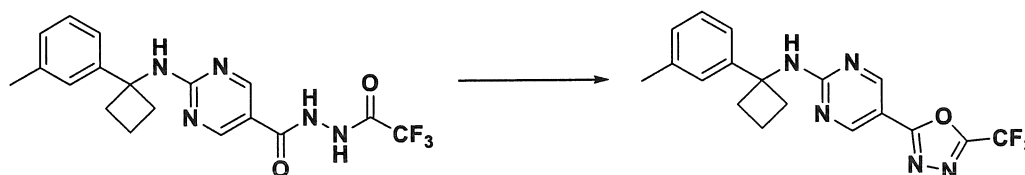
Ví dụ 30: Hợp chất 1674, N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,130 g, 0,437 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,056 ml, 0,393 mmol) và trietylamin (0,091 ml, 0,656 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,170 g, 98,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 1674

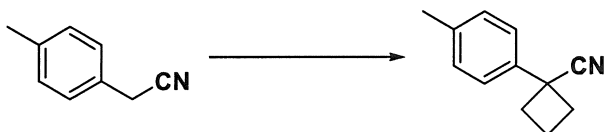


2-((1-(m-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,170 g, 0,432 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,154 g, 0,648 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 25,3%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 2H), 7,32 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 376,3 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 31 : Hợp chất 1675, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

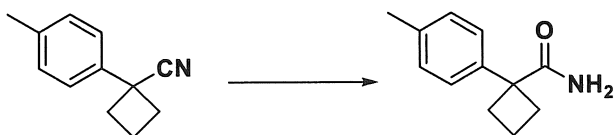
Bước 1: 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(p-tolyl)axetonitril (5,000 g, 38,116 mmol) và natri hydrua (2,012 g, 83,854 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với 1,3-dibromopropan (7,695 g, 38,116 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được

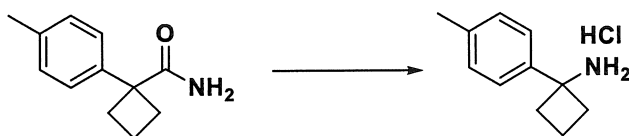
chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,640 g, 40,4%).

Bước 2: 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,640 g, 15,417 mmol), natri hydroxit (25,00%, 0,617 g, 3,854 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,244 g, 46,251 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,050 g, 0,154 mmol) trong metanol (70 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ 17 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,950 g, 101,1%).

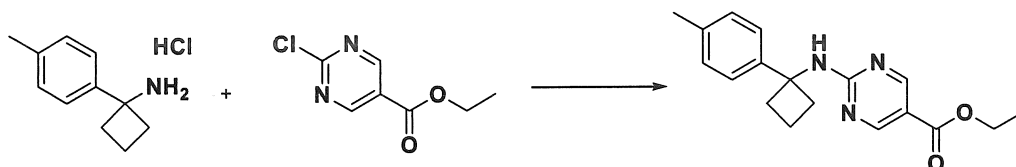
Bước 3: 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,950 g, 15,587 mmol) và natri hypoclorua (dung dịch 8,50%, 15,794 ml, 21,822 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 14,548 ml, 43,644 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ, rồi tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 5,845 ml, 23,381 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để

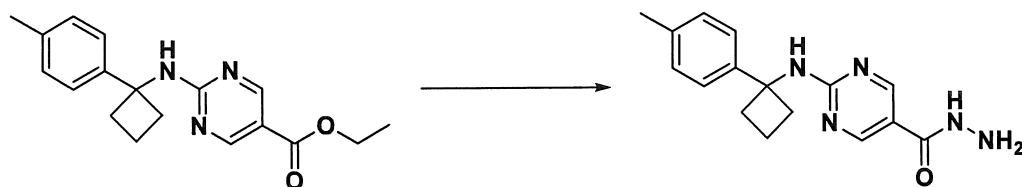
thu được 1-(p-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,860 g, 60,4%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



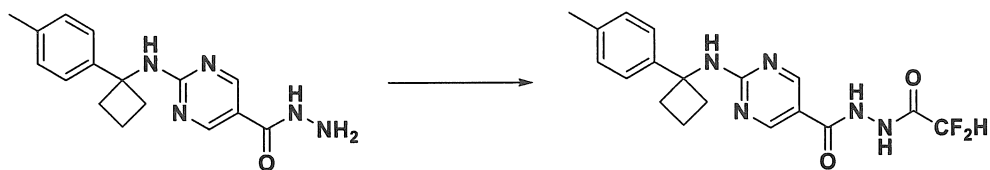
1-(p-tolyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 5,058 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,991 g, 5,311 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,643 ml, 15,174 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (15 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,706 g, 45,1%).

Bước 5: 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



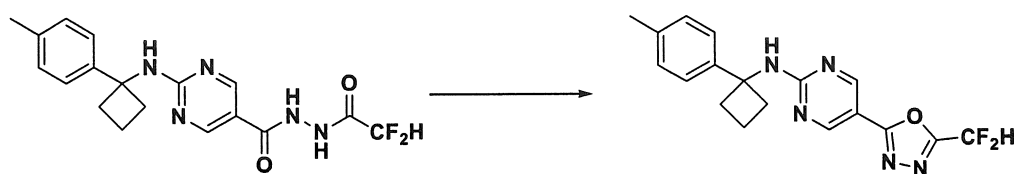
Etyl 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,706 g, 2,267 mmol) và hydrazin monohydrat (2,204 ml, 45,345 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,537 g, 79,7%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(p-tolyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,287 g, 0,965 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,094 ml, 0,869 mmol) và trietylamin (0,202 ml, 1,448 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được lọc, rồi tiếp đó dịch lọc được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(p-tolyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,360 g, 99,4%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 7: Hợp chất 1675

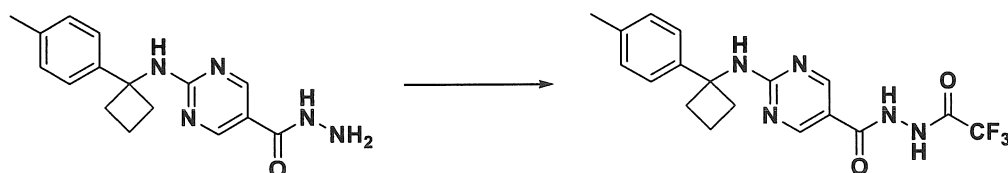


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(p-tolyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,360 g, 0,959 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,343 g, 1,439 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(p-tolyl)xylobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,094 g, 27,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,98 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 376,3 ($\text{M}^+ + 1$).

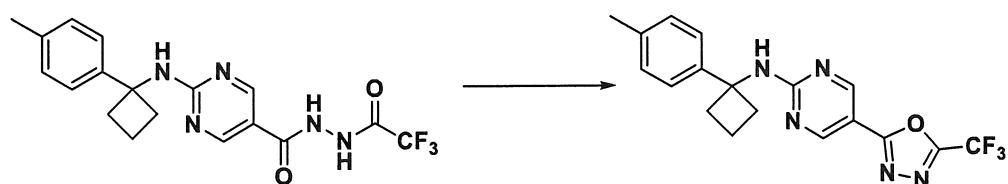
Ví dụ 32: Hợp chất 1676, N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,841 mmol) và trietylamin (0,176 ml, 1,261 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,107 ml, 0,757 mmol). Hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp được lọc, rồi tiếp đó dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào dịch lọc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,330 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 1676



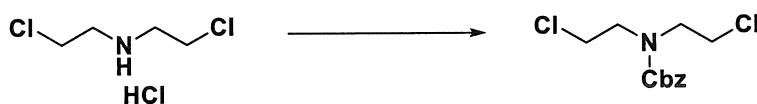
2-((1-(p-tolyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,330 g, 0,839 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-

metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,300 g, 1,258 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 11,1%).

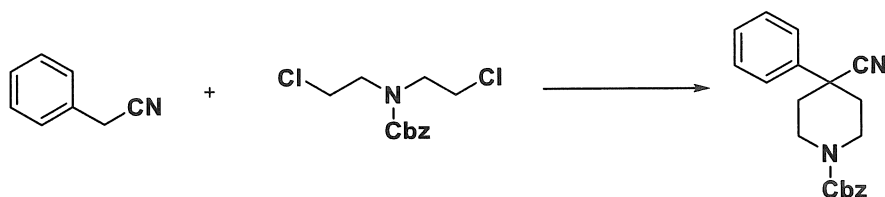
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 376,3 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 33 : Hợp chất 1677, Benzyl 4-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat

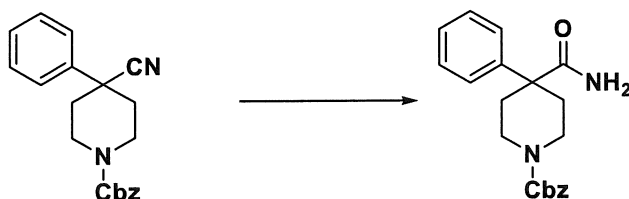
Bước 1: Benzyl bis(2-cloetyl)cacbammat



Dung dịch của bis(2-cloetyl)amin hydroclorua (16,000 g, 89,646 mmol) và triethylamin (31,237 ml, 224,115 mmol) trong diclometan (300 ml) được trộn ở 0°C với benzyl cloformat (13,437 ml, 94,128 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được benzyl bis(2-cloetyl)cacbammat dưới dạng chất rắn màu trắng (12,700 g, 51,3%).

Bước 2: benzyl 4-xyano-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat

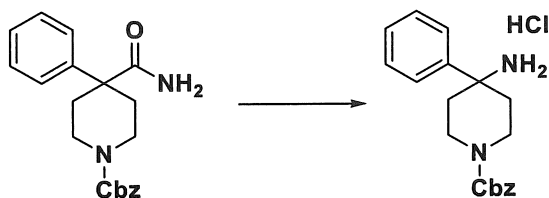
Dung dịch của 2-phenylaxetonitril (5,000 g, 42,680 mmol) và natri hydrua (60,00%, 3,755 g, 93,897 mmol) trong N,N- dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với benzyl bis(2-cloetyl)cacbamat (11,787 g, 42,680 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 60°C trong 3 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được benzyl 4-xyano-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (7,500 g, 54,8%).

Bước 3: Benzyl 4-carbamoyl-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat

Dung dịch của benzyl 4-xyano-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat (1,500 g, 4,682 mmol), kali cacbonat (1,941 g, 14,045 mmol) và hydro peroxit (30,00%, 2,654 g, 23,409 mmol) trong dimetylsunfoxit (15 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ rồi tiếp đó được khuấy bổ sung trong 17 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với nước (200 ml), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô

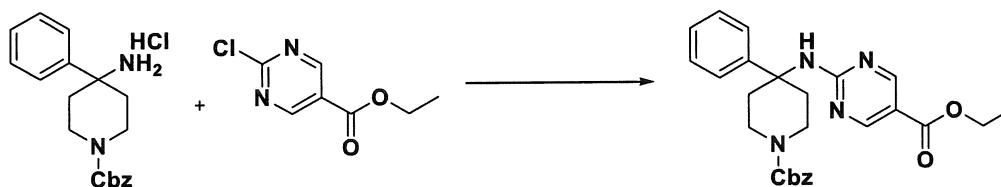
đề thu được benzyl 4-carbamoyl-4-phenylpiperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,000 g, 63,1%).

Bước 4: Benzyl 4-amino-4-phenylpiperidin-1-carboxylat hydroclorua



Dung dịch của benzyl 4-carbamoyl-4-phenylpiperidin-1-carboxylat (5,960 g, 17,612 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 13,789 ml, 24,656 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 16,438 ml, 49,313 mmol) trong 1-butanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 6,604 ml, 26,418 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được benzyl 4-amino-4-phenylpiperidin-1-carboxylat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (4,000 g, 65,5%).

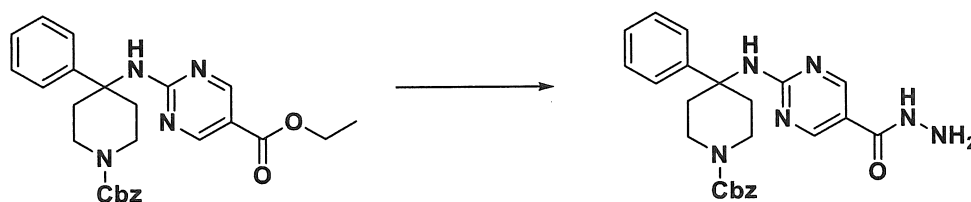
Bước 5: Etyl 2-((1-((benzyloxy)carbonyl)-4-phenylpiperidin-4-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylat



Benzyl 4-amino-4-phenylpiperidin-1-carboxylat hydroclorua (3,000 g, 8,649 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-carboxylat (1,614 g, 8,649 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,465 ml, 19,893 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (30 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để

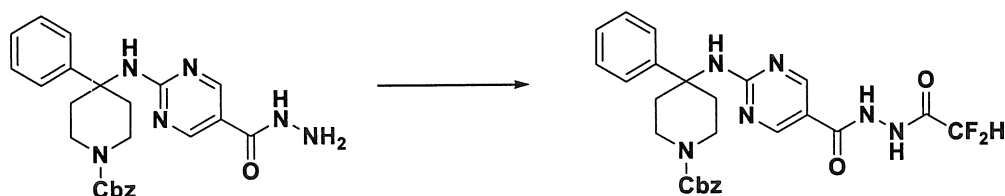
loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) để thu được etyl 2-((1-((benzyloxy)carbonyl)-4-phenylpiperidin-4-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,900 g, 51,5%).

Bước 6: Benzyl 4-((5-(hydrazinacarbonyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-carboxylat



Etyl 2-((1-((benzyloxy)carbonyl)-4-phenylpiperidin-4-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (0,900 g, 1,954 mmol) và hydrazin monohydrat (1,900 ml, 39,085 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được benzyl 4-((5-(hydrazinacarbonyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,480 g, 55,0%).

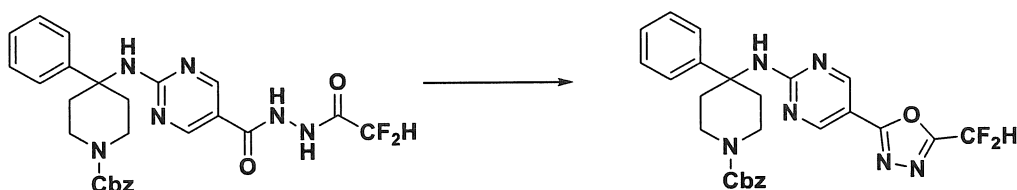
Bước 7: Benzyl 4-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-carbonyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-carboxylat



Dung dịch của benzyl 4-((5-(hydrazinacarbonyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-carboxylat (0,100 g, 0,224 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,022 ml, 0,202 mmol) và trietylamin (0,047 ml, 0,336 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước

được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, Benzyl 4-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,113 g, 96,2%, chất rắn màu vàng nhạt).

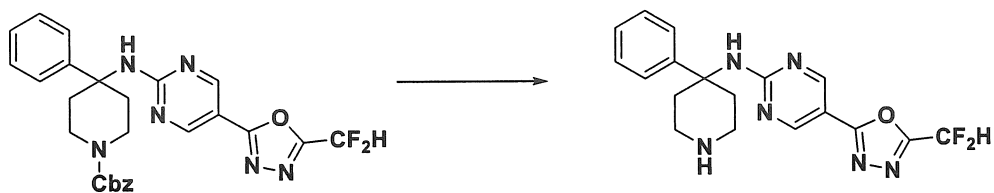
Bước 8: Hợp chất 1677



Benzyl 4-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat (0,113 g, 0,215 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,077 g, 0,323 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) để thu được benzyl 4-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 64,2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (brs, 1H), 8,76 (brs, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 9H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,15 - 4,14 (m, 2H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 2H); LRMS (ES) *m/z* 507,6 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 34: Hợp chất 1678, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(4-phenylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin

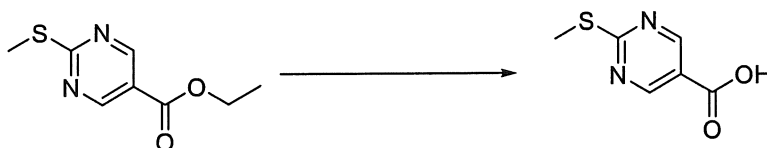


Dung dịch của benzyl 4-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-carboxylat (0,060 g, 0,118 mmol) trong metanol (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với 10%-Pd/C (10 mg), và được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H₂) trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(4-phenylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 45,3%).

¹H NMR [400 MHz, DMSO-*d*₆ (DMSO: dimetyl sunfoxit)] δ 8,87 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 - 7,37 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 4H), 2,52 - 2,51 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H); LRMS (ES) *m/z* 373,5 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 35: Hợp chất 1683, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

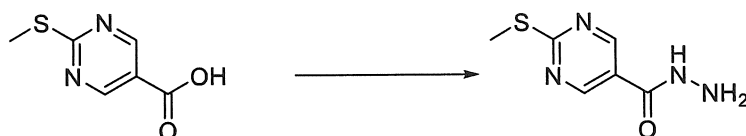
Bước 1: axit 2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylic



Dung dịch của etyl 2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylat (4,500 g, 22,700 mmol) và natri hydroxit (4,539 g, 113,499 mmol) trong metanol (20 ml)/nước (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Dung dịch axit clohydric 1 N được thêm vào dịch lọc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ

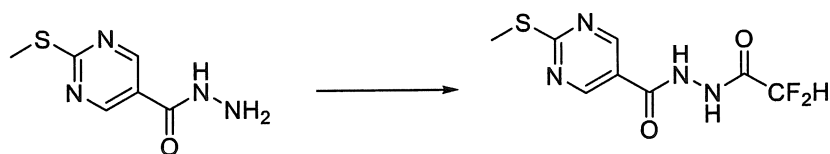
được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (axit 2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylic, 3,330 g, 86,2% chất rắn màu trắng).

Bước 2: 2-(methylthio)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của axit 2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylic (3,300 g, 19,390 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazole (3,459 g, 21,329 mmol) và hydrazin monohydrat (4,712 ml, 96,950 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-(methylthio)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 1,000 g, 28,0%, chất rắn màu trắng).

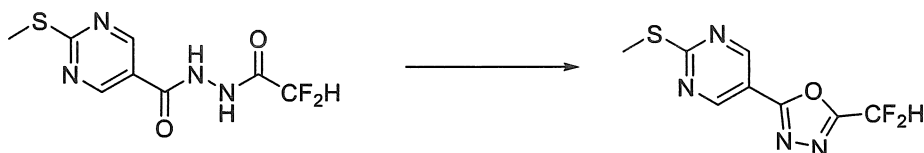
Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-(methylthio)pyrimidin-5-cacbohydrazit (1,000 g, 5,428 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,675 ml, 5,428 mmol) và trietylamin (1,135 ml, 8,142 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-

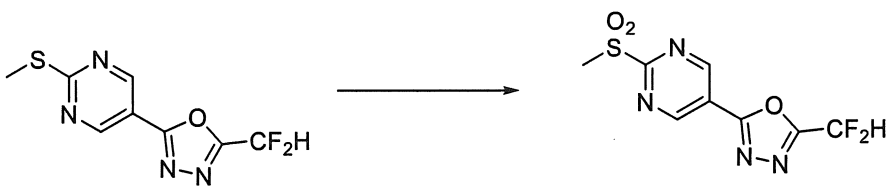
(methylthio)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 84,3%).

Bước 4: 2-(diflometyl)-5-(2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol



Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,410 g, 1,564 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,559 g, 2,345 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng và được làm mát về nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 2-(diflometyl)-5-(2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (0,192 g, 50,3%).

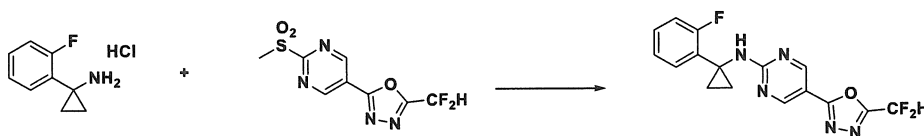
Bước 5: 2-(diflometyl)-5-(2-(metylsunfonyl)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch của 2-(diflometyl)-5-(2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,192 g, 0,786 mmol) và axit 3-cloperbenzoic (0,407 g, 2,359 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri thiosunfat bão hòa (Na₂S₂O₃) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc

bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 2-(diflometyl)-5-(2-(metylsunfonyl)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 46,0%)

Bước 6: Hợp chất 1683

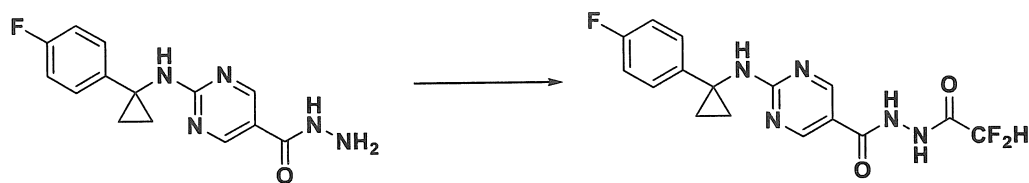


Dung dịch của 1-(2-flophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,034 g, 0,181 mmol), 2-(diflometyl)-5-(2-(metylsunfonyl)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,181 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,095 ml, 0,544 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 15,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 - 8,89 (m, 2H), 7,69 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 7,00 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 1,50 - 1,30 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 348,38 ($\text{M}^+ + 1$).

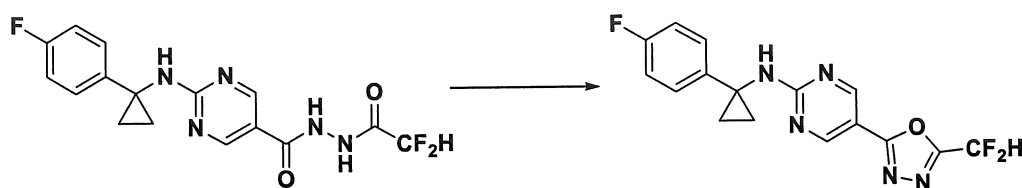
Ví dụ 36: Hợp chất 1711, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,522 mmol) và trietylamin (0,109 ml, 0,783 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,058 ml, 0,470 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,105 g, 55,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 1711

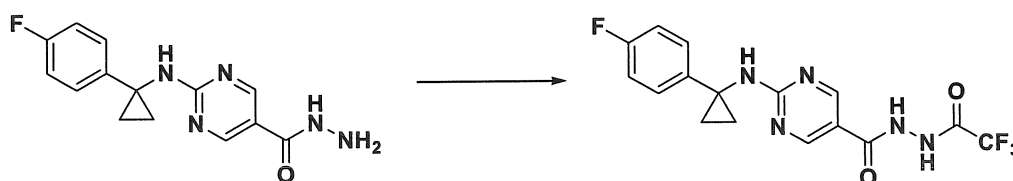


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,105 g, 0,287 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,103 g, 0,431 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml), được khuấy ở 100°C trong 17 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xcyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019 g, 19,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 1,48 - 1,44 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 348,1 ($\text{M}^+ + 1$).

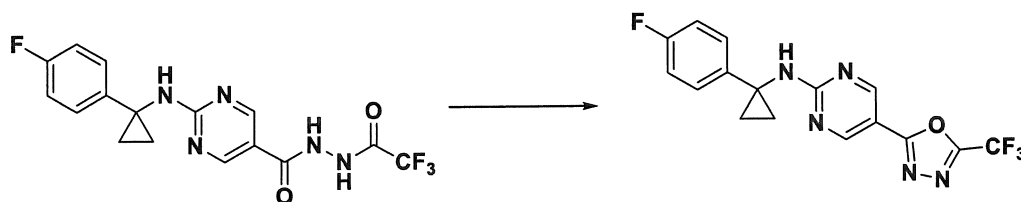
Ví dụ 37: Hợp chất 1712, N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,522 mmol) và trietylamin (0,109 ml, 0,783 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,066 ml, 0,470 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,132 g, 89,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 1712



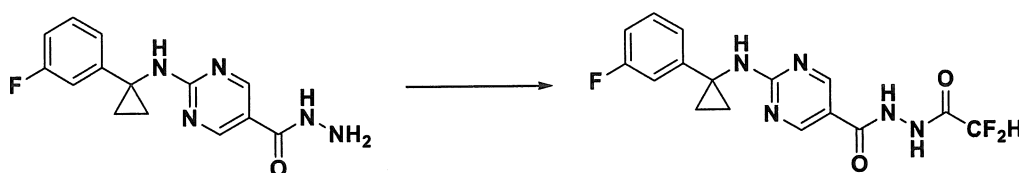
2-((1-(4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,132 g, 0,344 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,123 g, 0,517 mmol) được trộn ở nhiệt độ

phòng trong tetrahydrofuran (4 ml), được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 7,9%).

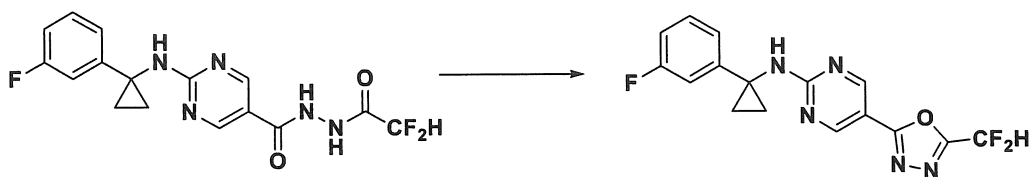
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 1,50 - 1,42 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 366,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 38 : Hợp chất 1713, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,327 g, 1,138 mmol) và trietylamin (0,238 ml, 1,707 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,127 ml, 1,024 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,232 g, 55,8%, chất rắn màu trắng).

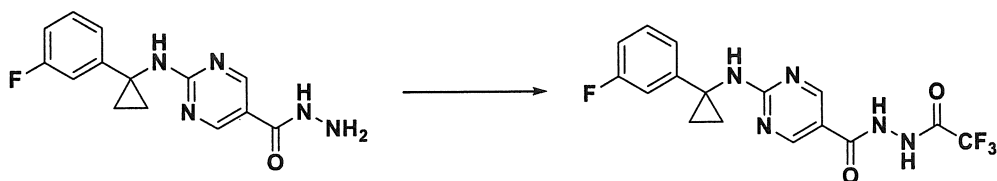
Bước 2: Hợp chất 1713

N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(3-fluorophenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,232 g, 0,635 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,227 g, 0,953 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml), được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-fluorophenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,066 g, 29,9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,04 - 6,79 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 348,1 (M⁺ + 1).

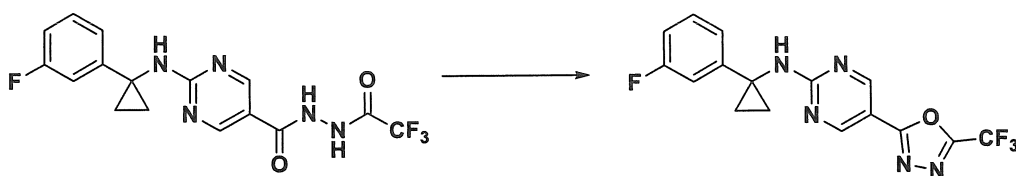
Ví dụ 39 : Hợp chất 1714, N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,300 g, 1,044 mmol) và trietylamin (0,218 ml, 1,566 mmol) trong diclometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,117 ml, 0,940 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,084 g, 21,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 1714

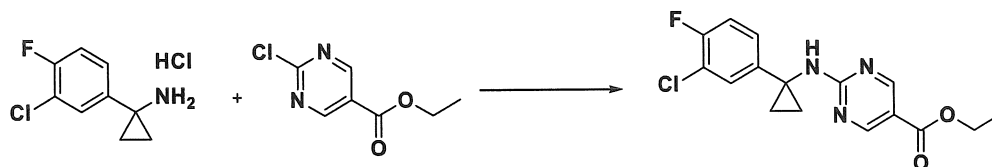


2-((1-(3-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,084 g, 0,219 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,078 g, 0,329 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml), được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 40,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 366,4 (M⁺ + 1).

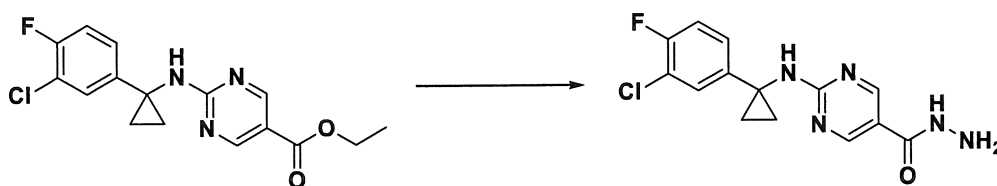
Ví dụ 40: Hợp chất 1722, N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: Ethyl 4-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)benzoat



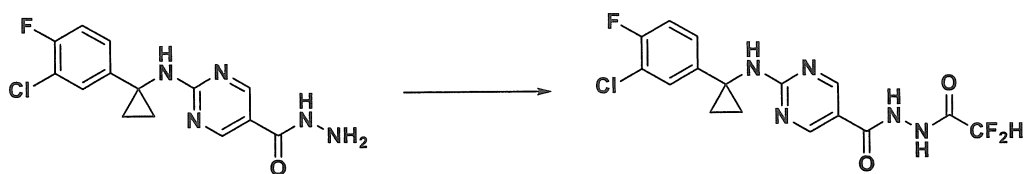
1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (2,000 g, 9,006 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (1,764 g, 9,456 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,706 ml, 27,017 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (20 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 4-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,530 g, 50,9%).

Bước 2: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



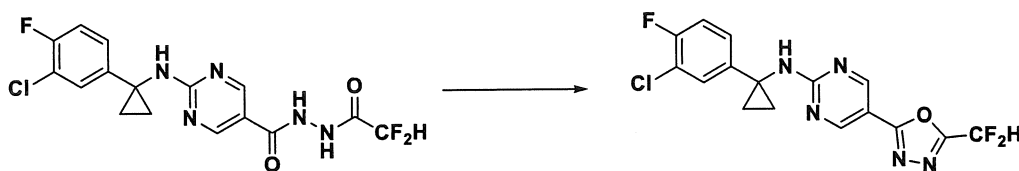
Etyl 4-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)benzoat (1,000 g, 2,996 mmol) và hydrazin monohydrat (2,912 ml, 59,918 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (15 ml), được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,813 g, 84,3%).

Bước 3: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,622 mmol) và trietylamin (0,130 ml, 0,932 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,070 ml, 0,559 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với nước (10 ml) và diclometan (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 80,5%).

Bước 4: Hợp chất 1722



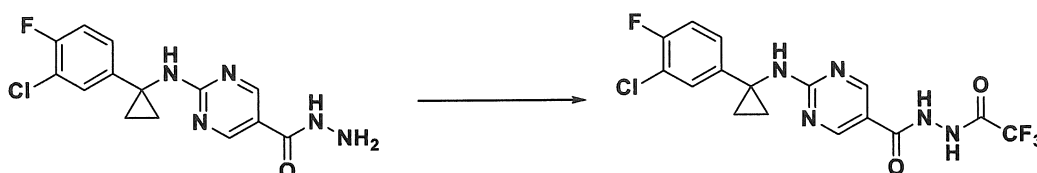
2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,500 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,179 g, 0,750 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc

bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,155 g, 81,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,09 - 6,79 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 1,42 - 1,40 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 382,3 ($\text{M}^+ + 1$).

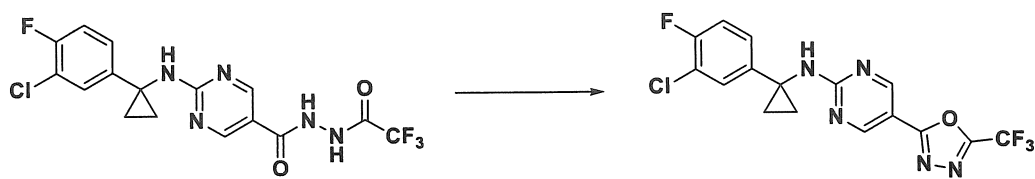
Ví dụ 41 : Hợp chất 1723, N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,622 mmol) và trietylamin (0,130 ml, 0,932 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,079 ml, 0,559 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,258 g, 99,4%, chất rắn màu cam nhạt).

Bước 2: Hợp chất 1723

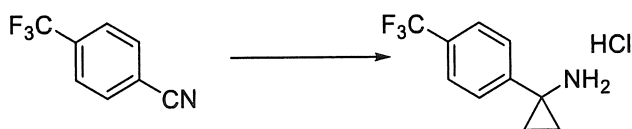


2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,479 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,171 g, 0,718 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,064 g, 33,4%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 400,2 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 42: Hợp chất 1738, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

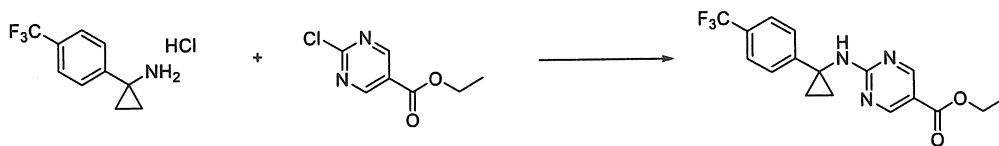
Bước 1: 1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua



Etylmagie bromua (EtMgBr) (dung dịch 3,00 M, 8,961 ml, 26,882 mmol) và titan isopropoxit (5,190 ml, 17,532 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy của 4-(triflometyl)benzonitril (2,000 g, 11,688 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan

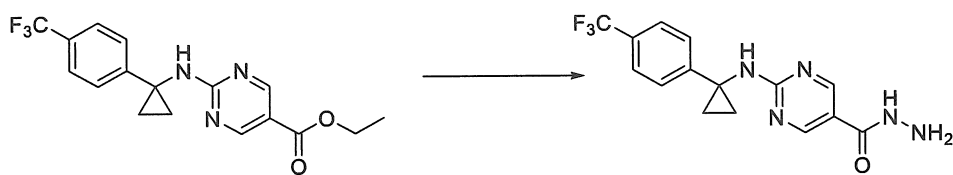
(MTBE, 50 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ (0°C) trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với Bo triflo etherat (3,318 g, 23,375 mmol) và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Tiếp đó, cặn được pha loãng với diclometan (30 ml), được bổ sung axit clohydric (11,688 ml, 46,751 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,400 g, 50,4%).

Bước 2: etyl 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



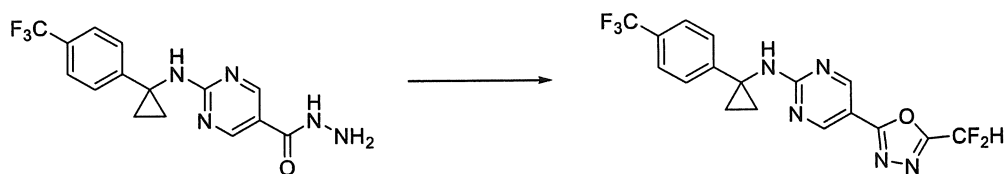
Dung dịch của 1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,104 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,510 g, 2,735 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,916 ml, 5,260 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan= 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,350 g, 47,4%).

Bước 3: 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (0,350 g, 0,996 mmol) và hydrazin monohydrat (0,968 ml, 19,924 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit, 0,330 g, 98,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 1738

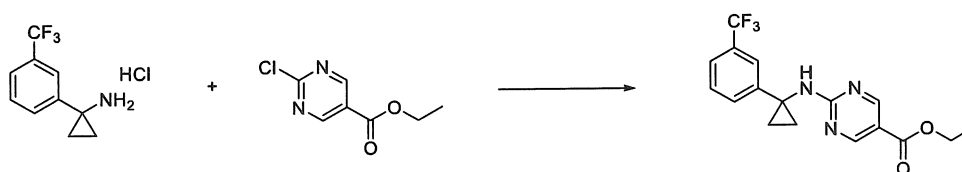


Dung dịch của 2-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,157 g, 0,465 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,052 ml, 0,419 mmol) và trietylamin (0,097 ml, 0,698 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 10,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 1,55 - 1,26 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 398,2 ($\text{M}^+ + 1$).

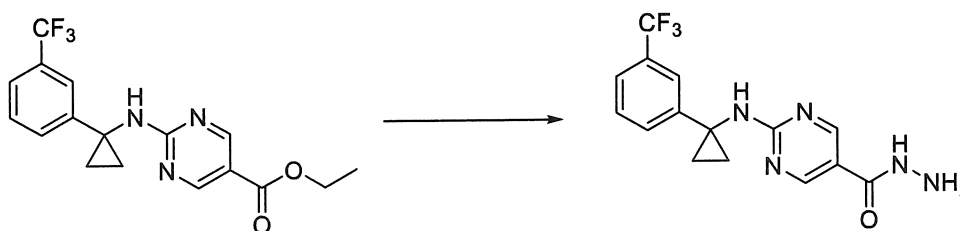
Ví dụ 43: Hợp chất 1740, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



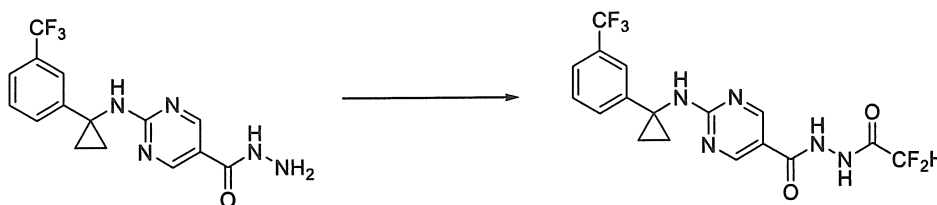
Dung dịch của 1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,104 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,510 g, 2,735 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,916 ml, 5,260 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,567 g, 76,7%).

Bước 2: 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



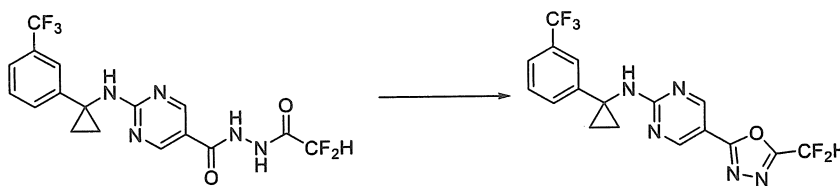
Hỗn hợp của etyl 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,567 g, 1,614 mmol) và hydrazin monohydrat (1,569 ml, 32,277 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,500 g, 91,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,045 g, 0,133 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,015 ml, 0,120 mmol) và trietylamin (0,028 ml, 0,200 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 99,3%).

Bước 4: Hợp chất 1740

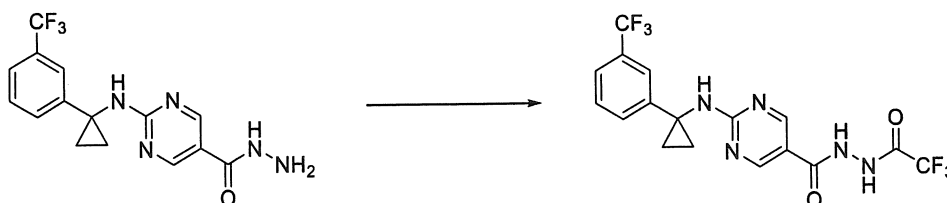


Hỗn hợp của N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)xylopropyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide (0,055 g, 0,132 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonfyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,047 g, 0,199 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan= 0-30%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 76,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,68 (s, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 398,38 (M⁺ + 1).

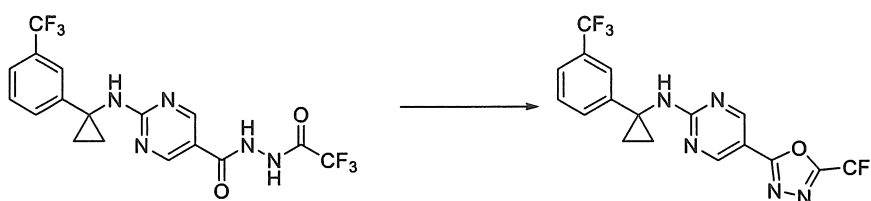
Ví dụ 44: Hợp chất 1741, 5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-((1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)xylopropyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide



Dung dịch của 2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,270 g, 0,800 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,102 ml, 0,720 mmol) và trietylamin (0,167 ml, 1,201 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,136 g, 39,2%).

Bước 2: Hợp chất 1741

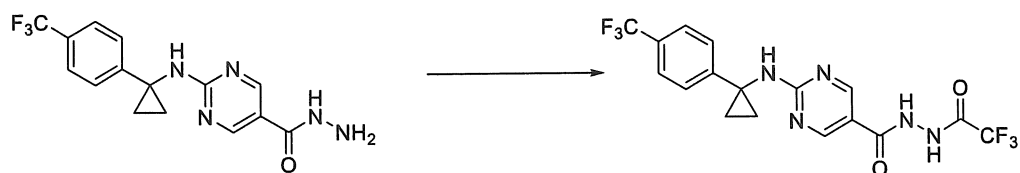


Hỗn hợp của N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,136 g, 0,314 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,112 g, 0,471 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được sắc ký (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 76,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 - 8,99 (m, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 416,17 (M⁺ + 1).

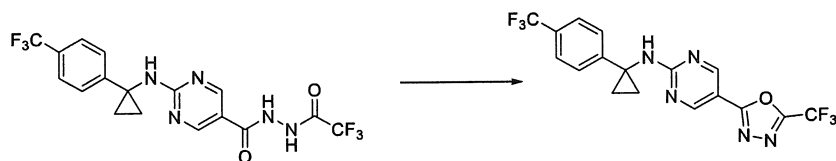
Ví dụ 45: Hợp chất 1742, 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,130 g, 0,385 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,054 ml, 0,385 mmol) và trietylamin (0,081 ml, 0,578 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,111 g, 66,5%).

Bước 2: Hợp chất 1742

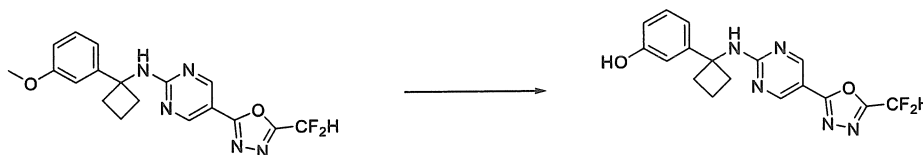


Hỗn hợp của N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,110 g, 0,254 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,091 g, 0,381 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô

bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xcyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 37,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 2H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 1,55 ~ 1,43 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 416,23 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 46: Hợp chất 1761, 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)xcyclobutyl)phenol

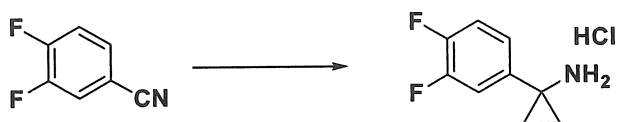


Dung dịch của 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphephenyl)xcyclobutyl)pyrimidin-2-amin (0,056 g, 0,150 mmol) và bo tribromua (dung dịch 1,00 M trong diclometan (DCM), 0,375 ml, 0,375 mmol) trong diclometan (5 ml) được khuấy ở -78°C trong 2 giờ rồi tiếp đó được khuấy bổ sung 8 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)xcyclobutyl)phenol dưới dạng chất rắn màu nâu (0,032 g, 59,4%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,63 (s, 0,25H), 7,51 (s, 0,5H), 7,38 (s, 0,25H), 7,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 - 6,90 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,58 - 6,57 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 4H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,86 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 360,34 ($\text{M}^+ + 1$).

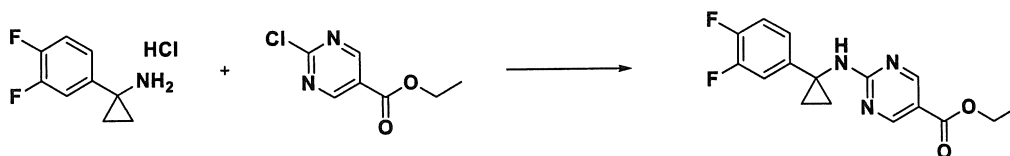
Ví dụ 47 : Hợp chất 1779, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xcyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,4-diflophenyl)xcyclopropan-1-amin hydroclorua



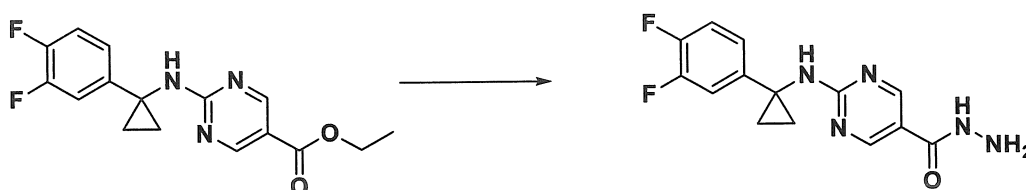
Dung dịch của 3,4-diflobenzonitril (3,000 g, 21,567 mmol), titan isopropoxit (9,578 ml, 32,351 mmol) và EtMgBr (dung dịch 3,00 M, 16,535 ml, 49,605 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 200 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với bo triflorua dietyl etherat (5,324 ml, 43,134 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung nước (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat, được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat (EA), 23,724 ml, 23,724 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(3,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,142 g, 3,2%).

Bước 2: Etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



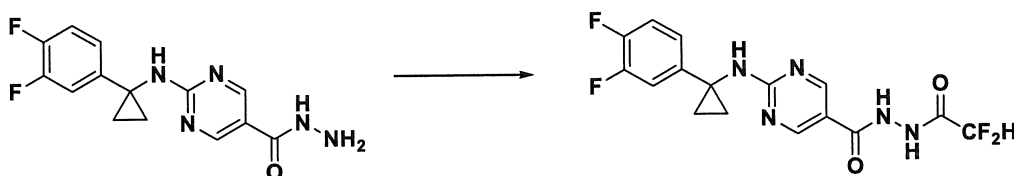
1-(3,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,142 g, 0,691 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,142 g, 0,760 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,361 ml, 2,072 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml), được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,127 g, 57,6%).

Bước 3: 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,127 g, 0,398 mmol) và hydrazin monohydrat (0,387 ml, 7,955 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không, 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,115 g, 94,7%, dầu màu vàng nhạt).

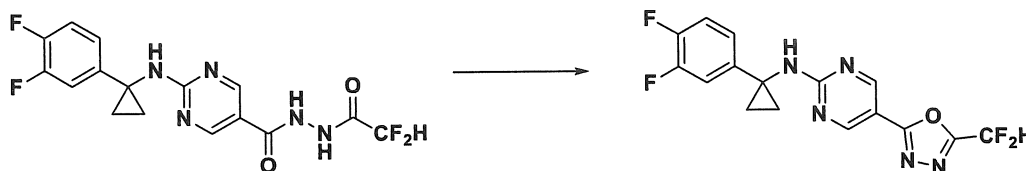
Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,065 g, 0,213 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,319 mmol) trong diclometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,024 ml, 0,192 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-

diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,080 g, 98,0%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 1779

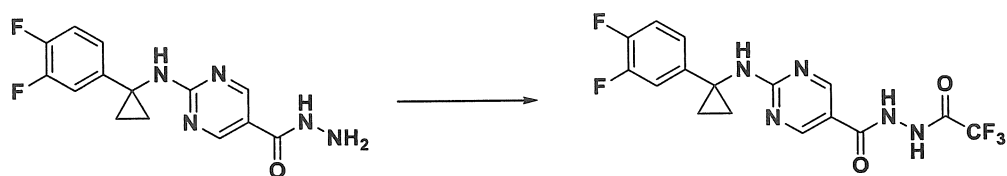


N'-((2,2-difluoroethyl)-2-((1-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,080 g, 0,209 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,149 g, 0,626 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N'-((1-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,030 g, 39,3%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 1,42 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 366,1 (M⁺ + 1).

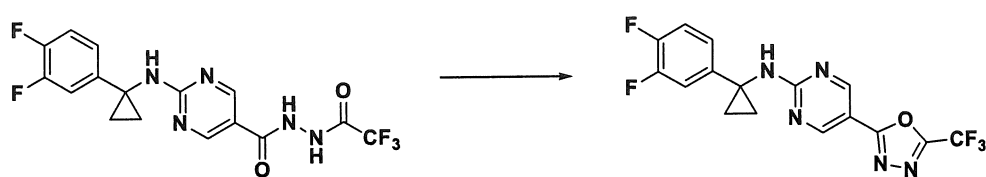
Ví dụ 48 : Hợp chất 1780, N-((1-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)amino)-N'-((2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,050 g, 0,164 mmol) và trietylamin (0,034 ml, 0,246 mmol) trong diclometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,021 ml, 0,147 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,065 g, 98,9%, dầu màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 1780

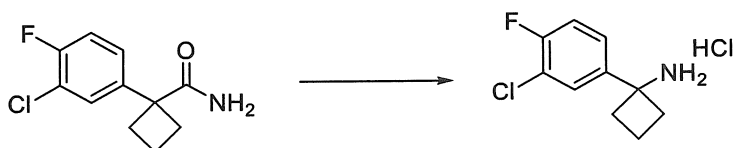


2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,065 g, 0,162 mmol) và 1-metoxý-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,116 g, 0,486 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(trifloaxetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 51,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 1,42 - 1,41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 384,0 ($\text{M}^+ + 1$).

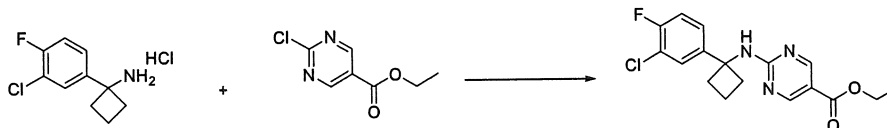
Ví dụ 49: Hợp chất 1817, N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-caboxamit (4,360 g, 19,151 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H_2O , 19,151 ml, 57,454 mmol), natri hypoclorua (8,90%, 23,921 g, 28,727 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 9,576 ml, 38,303 mmol) in 1-butanol (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua, (3,000 g, 66,3%, chất rắn màu trắng).

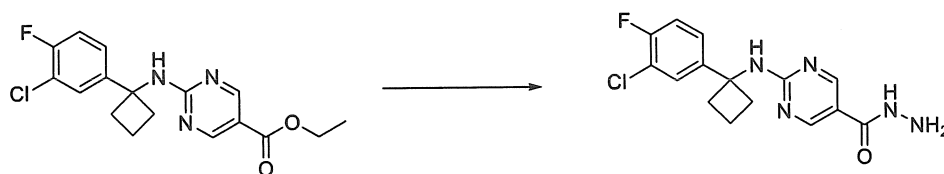
Bước 2: etyl 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 4,235 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,869 g, 4,659 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,844 ml, 10,588 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp

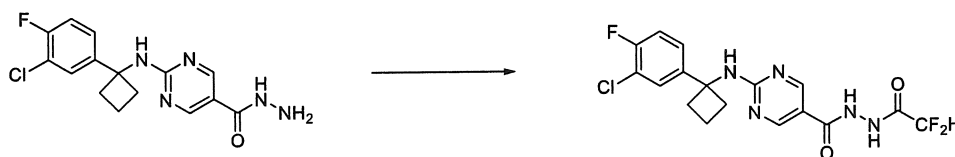
đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được ethyl 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,020 g, 68,9%).

Bước 3: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,080 g, 3,088 mmol) và hydrazin monohydrat (3,001 ml, 61,751 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,980 g, 94,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,188 g, 0,560 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,070 ml, 0,560

mmol) và triethylamin (0,117 ml, 0,840 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,158 g, 68,2%).

Bước 5: Hợp chất 1817

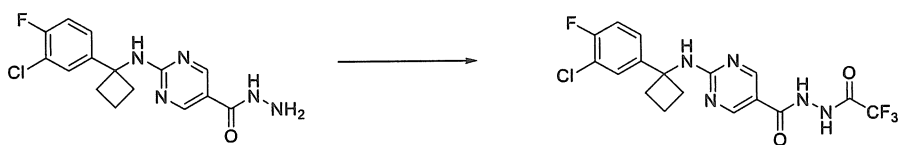


Hỗn hợp của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,363 mmol) và 1-metoxy-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,173 g, 0,725 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 54,4%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 7,40 ~ 7,36 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,77 (s, 1H), 2,75 ~ 2,68 (m, 2H), 2,61 ~ 2,54 (m, 2H), 2,23 ~ 2,16 (m, 1H), 2,06 ~ 1,90 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 396,3 (M⁺ + 1).

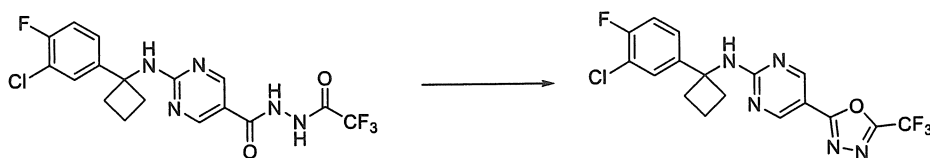
Ví dụ 50: Hợp chất 1818, N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(trifloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,309 g, 0,920 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,130 ml, 0,920 mmol) và trietylamin (0,192 ml, 1,380 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,276 g, 69,5%).

Bước 2: Hợp chất 1818

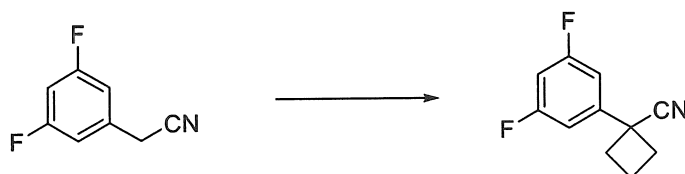


Hỗn hợp của 2-((1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,276 g, 0,639 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,305 g, 1,278 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 75,6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 7,40 ~ 7,36 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,76 ~ 2,68 (m, 2H), 2,62 ~ 2,25 (m, 2H), 2,24 ~ 2,14 (m, 1H), 2,07 ~ 1,95 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 414,3 (M⁺ + 1).

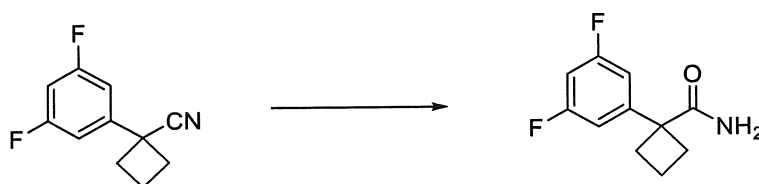
Ví dụ 51: Hợp chất 1819, 5-(5-(diflophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(3,5-diflophenyl)axetonitril (4,620 g, 30,170 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,017 g, 75,426 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (6,091 g, 30,170 mmol), được khuấy bổ sung trong 6 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (3,400 g, 58,3%).

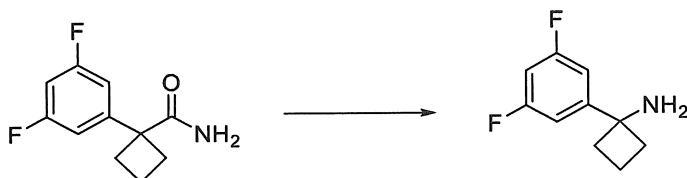
Bước 2: 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,400 g, 17,598 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,057 g, 0,176 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 17,598 ml, 52,795 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 4,128 ml, 52,795 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri

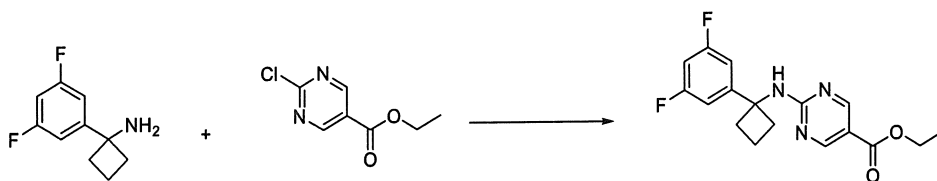
clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 3,400 g, 91,5%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-amin



Dung dịch của 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,400 g, 16,098 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 16,098 ml, 48,293 mmol) và natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 18,195 ml, 24,147 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-aphút, 2,000 g, 67,8%, dầu không màu).

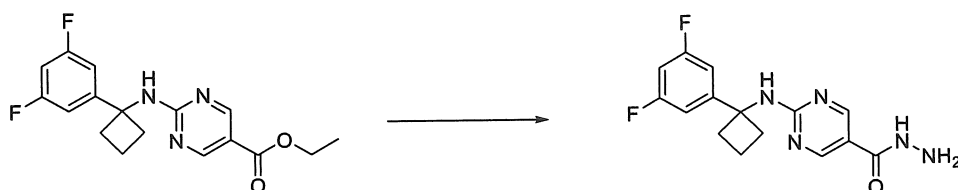
Bước 4: etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutan-1-amin (0,500 g, 2,729 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,560 g, 3,002 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,188 ml, 6,823 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp

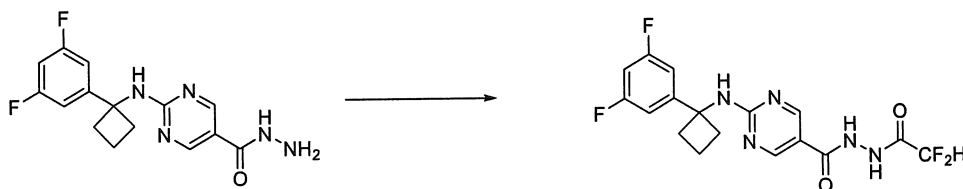
tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu màu nâu (0,240 g, 26,4%).

Bước 5: 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,240 g, 0,720 mmol) và hydrazin monohydrat (0,350 ml, 7,200 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 100,0%).

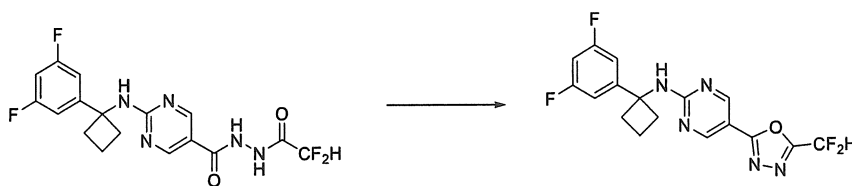
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,270 g, 0,846 mmol), trietylamin (0,177 ml, 1,268 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,119 ml, 0,846 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm

vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 23,2%).

Bước 7: Hợp chất 1819

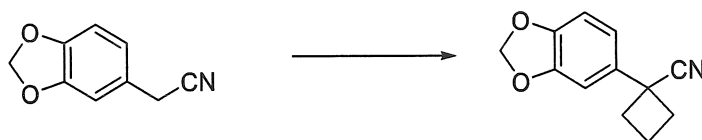


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,156 g, 0,393 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,140 g, 0,589 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 52,4%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 ~ 8,87 (m, 2H), 7,06 ~ 7,00 (m, 2H), 7,03 (s, 0,25H), 7,00 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,84 (s, 1H), 6,71 ~ 6,68 (m, 1H), 2,74 ~ 2,67 (m, 2H), 2,61 ~ 2,54 (m, 2H), 2,22 ~ 2,17 (m, 1H), 2,08 ~ 2,01 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 380,3 ($\text{M}^+ + 1$).

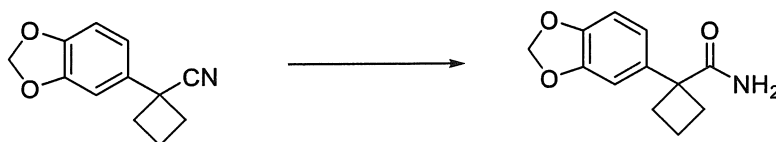
Ví dụ 52: Hợp chất 1820, N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)axetonitril (5,120 g, 31,770 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,177 g, 79,424 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (6,414 g, 31,770 mmol), được khuấy bổ sung trong 6 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,840 g, 44,4%).

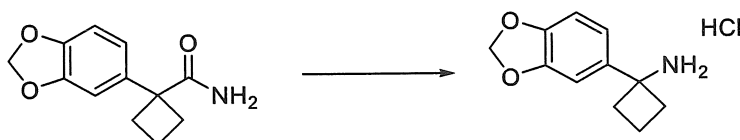
Bước 2: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,840 g, 14,113 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,045 g, 0,141 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 14,113 ml, 42,340 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 3,311 ml, 42,340 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và

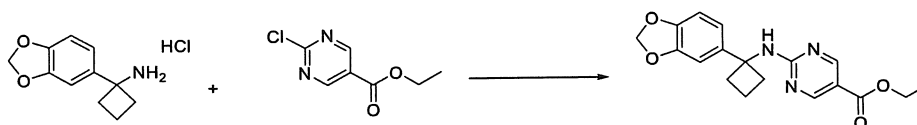
được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacboxamit, 2,800 g, 90,5%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,400 g, 15,508 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 15,508 ml, 46,524 mmol), Natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 17,528 ml, 23,262 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 7,754 ml, 31,016 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua, 2,500 g, 70,8%, Chất rắn màu trắng).

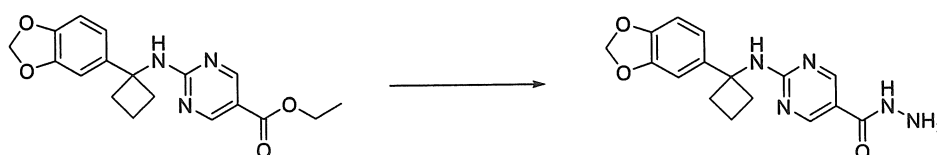
Bước 4: etyl 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,196 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,451 g, 2,416 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,956 ml, 5,490 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô

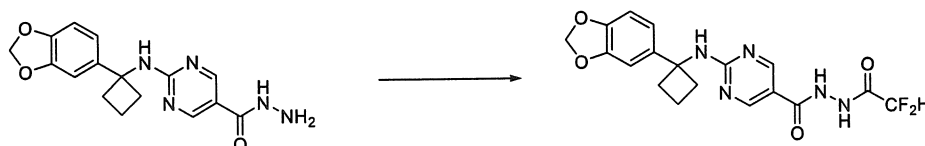
đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; ethyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được ethyl 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,490 g, 65,4%).

Bước 5: 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,450 g, 1,318 mmol) và hydrazin monohydrat (1,281 ml, 26,364 mmol) trong ethanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,430 g, 99,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,345 g, 1,054 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,131 ml, 1,054 mmol) và trietylamin (0,220 ml, 1,581 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm

vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,178 g, 41,7%).

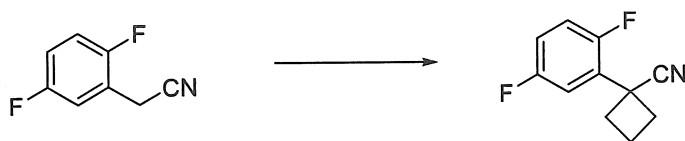
Bước 7: Hợp chất 1820



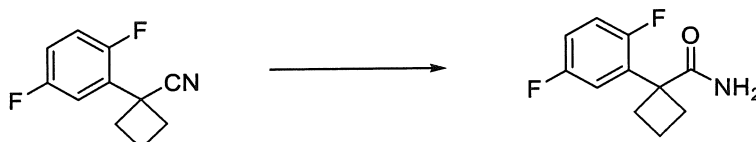
Hỗn hợp của 2-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,337 g, 0,831 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,297 g, 1,247 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)-5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,178 g, 55,3%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 7,01 ~ 6,96 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,98 ~ 2,60 (m, 4H), 2,11 ~ 1,93 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 388,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 53: Hợp chất 1821, 5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

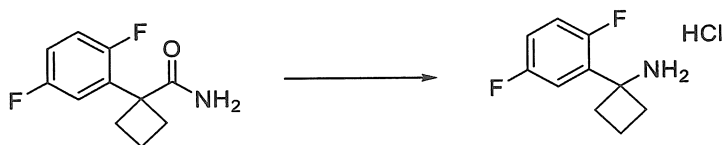
Bước 1: 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril

Dung dịch của 2-(2,5-diflophenyl)axetonitril (5,000 g, 32,652 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,265 g, 81,630 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (6,592 g, 32,652 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (3,160 g, 50,1%).

Bước 2: 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit

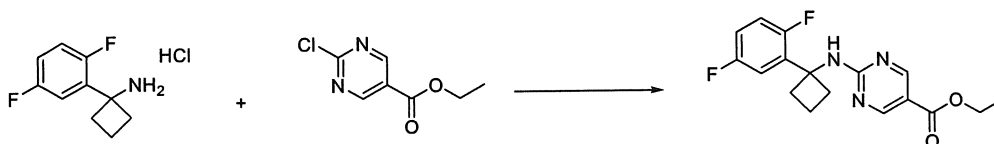
Dung dịch của 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,160 g, 16,356 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,527 g, 1,636 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 16,356 ml, 49,068 mmol) và hydro peroxit (1,669 g, 49,068 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 3,150 g, 91,2%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,150 g, 14,914 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 14,914 ml, 44,742 mmol) và natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 17,010 ml, 22,371 mmol) trong 1-butanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, Cặn được pha loãng với diclometan (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 7,457 ml, 29,828 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, và được sấy khô để thu được 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,500 g, 45,8%).

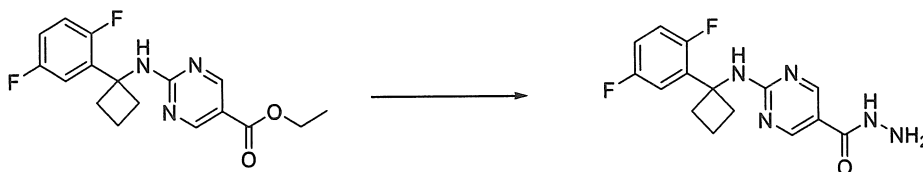
Bước 4: etyl 2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2,5-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,385 g, 1,753 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,360 g, 1,928 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,763 ml, 4,382 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2,5-

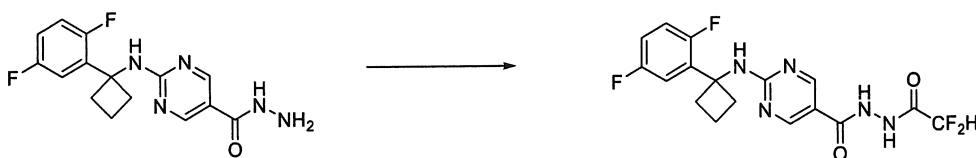
diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,400 g, 68,5%).

Bước 5: 2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,400 g, 1,200 mmol) và hydrazin monohydrat (1,166 ml, 24,000 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,350 g, 91,3%, chất rắn màu trắng).

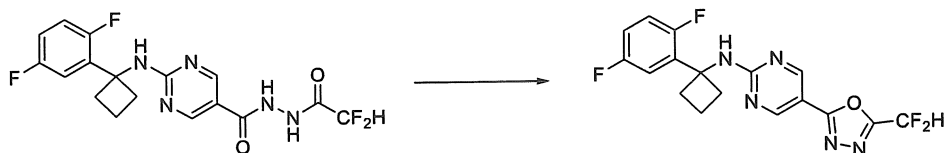
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,248 g, 0,777 mmol), trietylamin (0,162 ml, 1,165 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,097 ml, 0,777 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,5-

diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,037 g, 12,0%).

Bước 7: Hợp chất 1821



Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,037 g, 0,093 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,044 g, 0,186 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,025 g, 70,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 7,38 ~ 7,33 (m, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,98 ~ 6,87 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,83 ~ 2,75 (m, 2H), 2,66 ~ 2,59 (m, 2H), 2,26 ~ 2,19 (m, 1H), 2,00 ~ 1,93 (m, 1H);, LRMS (ES) m/z 380,3 (M⁺ + 1).

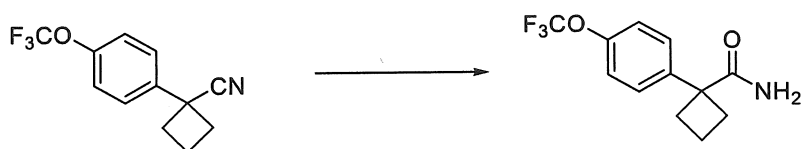
Ví dụ 54: Hợp chất 1822, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitrit



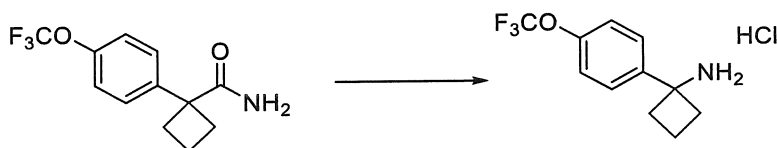
Dung dịch của 2-(4-(triflormethoxy)phenyl)acetonitril (5,000 g, 24,857 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 2,485 g, 62,143 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (5,018 g, 24,857 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (3,300 g, 55,0%).

Bước 2: 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



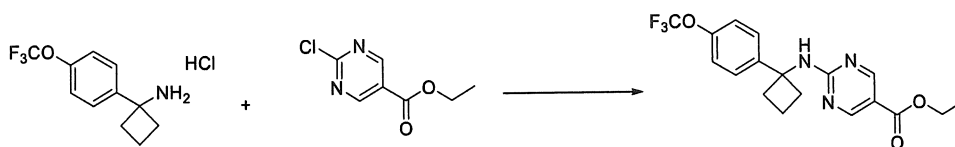
Dung dịch của 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,300 g, 13,681 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,441 g, 1,368 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 13,681 ml, 41,043 mmol) và hydro peroxit (1,396 g, 41,043 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 3,300 g, 93,0%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



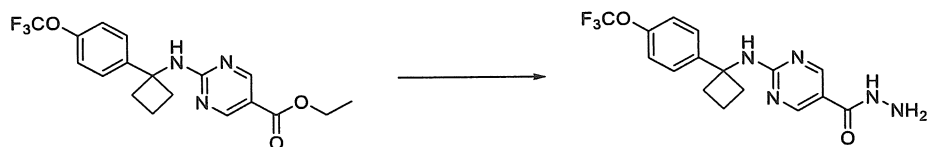
Dung dịch của 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,300 g, 12,730 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 12,730 ml, 38,190 mmol) và natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 14,519 ml, 19,095 mmol) trong 1-butanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với diclometan (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 6,365 ml, 25,460 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 35,2%).

Bước 4: etyl 2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



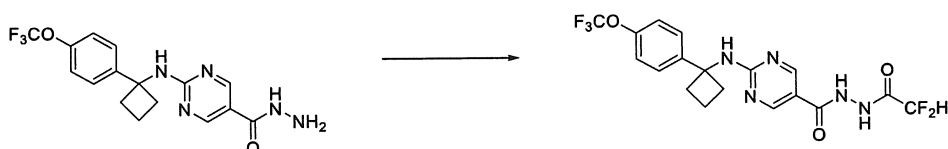
Dung dịch của 1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,373 g, 1,393 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,286 g, 1,533 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,607 ml, 3,484 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,330 g, 62,1%).

Bước 5: 2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,330 g, 0,865 mmol) và hydrazin monohydrat (0,841 ml, 17,306 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,250 g, 78,7%, Chất rắn màu trắng).

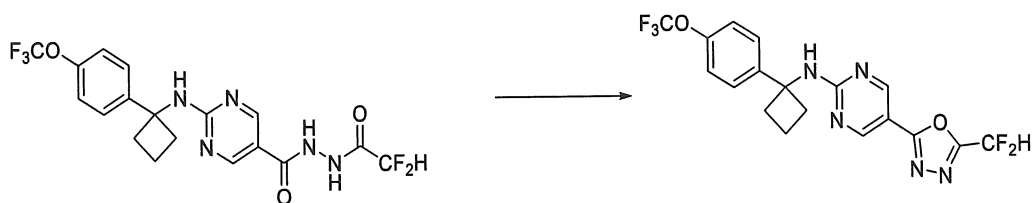
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,681 mmol), trietylamin (0,142 ml, 1,021 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,085 ml, 0,681 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-

(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,219 g, 72,3%).

Bước 7: Hợp chất 1822

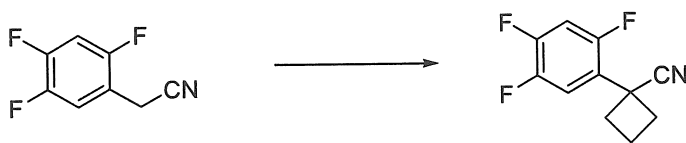


Hỗn hợp của N'-((2,2-difluoroacetyl)-2-((1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,219 g, 0,492 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonfyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,234 g, 0,983 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 85,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 ~ 8,88 (m, 2H), 7,56 ~ 7,52 (m, 2H), 7,19 ~ 7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,76 (s, 1H), 2,78 ~ 2,71 (m, 2H), 2,65 ~ 2,58 (m, 2H), 2,25 ~ 2,05 (m, 2H),; LRMS (ES) m/z 428,3 (M⁺ + 1).

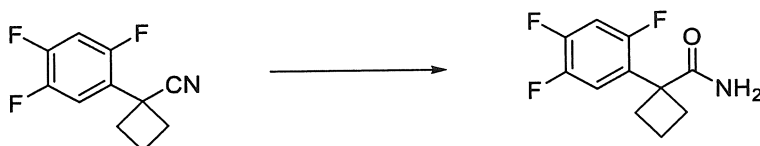
Ví dụ 55: Hợp chất 1826, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4,5-trifluorophenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,4,5-trifluorophenyl)cyclobutan-1-carbonitril



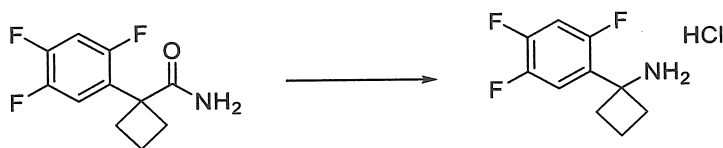
Dung dịch của 2-(2,4,5-triflophenyl)axetonitril (5,000 g, 29,219 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 2,922 g, 73,048 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (5,899 g, 29,219 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2,4,5-triflophenyl)xclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,660 g, 43,1%).

Bước 2: 1-(2,4,5-triflophenyl)xclobutan-1-cacboxamit



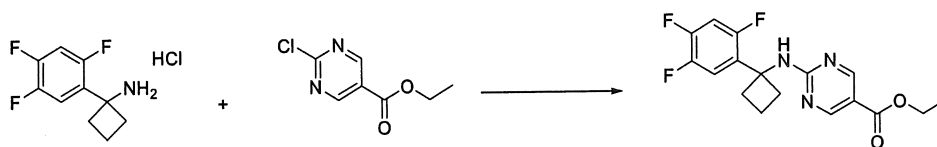
Dung dịch của 1-(2,4,5-triflophenyl)xclobutan-1-cacbonitril (2,660 g, 12,595 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,406 g, 1,260 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 12,595 ml, 37,786 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 2,955 ml, 37,786 mmol) trong metanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,4,5-triflophenyl)xclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,790 g, 62,0%).

Bước 3: 1-(2,4,5-triflophenyl)xclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2,4,5-trifluorophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,790 g, 7,810 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 7,810 ml, 23,429 mmol) và natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 8,827 ml, 11,715 mmol) trong 1-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, Cặn được pha loãng với diclometan (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etylaxetat, 11,715 ml, 11,715 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2,4,5-trifluorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 64,7%).

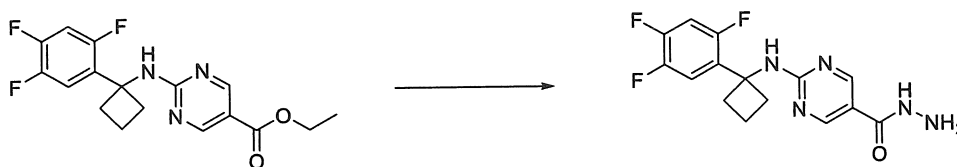
Bước 4: etyl 2-((1-(2,4,5-trifluorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2,4,5-trifluorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 1,683 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,314 g, 1,683 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,733 ml, 4,208 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(2,4,5-

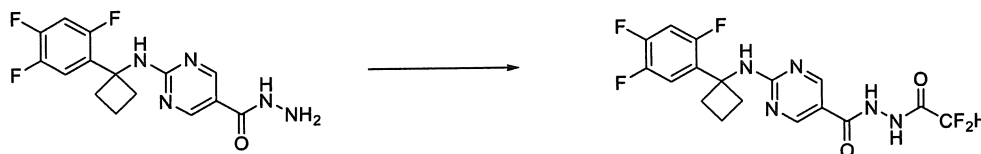
triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,447 g, 75,6%).

Bước 5: 2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,477 g, 1,358 mmol) và hydrazin monohydrat (1,320 ml, 27,154 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,394 g, 86,0%, Chất rắn màu trắng).

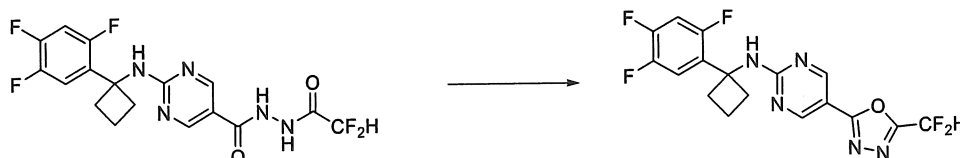
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,394 g, 1,168 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,145 ml, 1,168 mmol) và trietylamin (0,244 ml, 1,752 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,364 g, 75,0%).

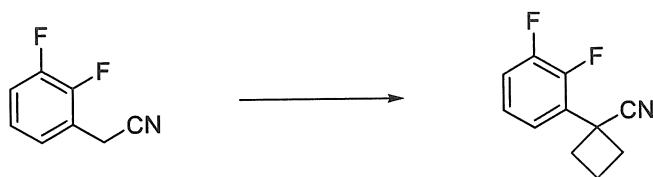
Bước 7: Hợp chất 1826



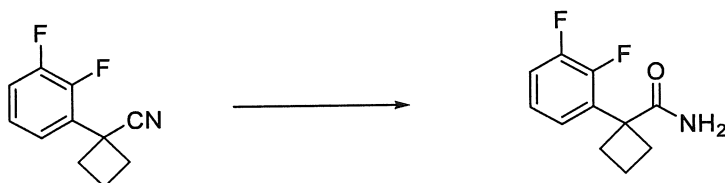
Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,364 g, 0,876 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,313 g, 1,315 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 71,8%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 2H), 7,53 ~ 7,46 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,88 ~ 6,81 (m, 1H), 2,80 ~ 2,73 (m, 2H), 2,65 ~ 2,59 (m, 2H), 2,27 ~ 2,16 (m, 1H), 1,99 ~ 1,90 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 398,3 ($\text{M}^+ + 1$).

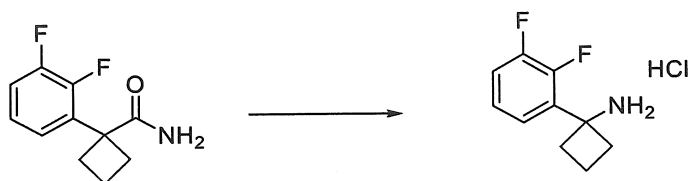
Ví dụ 56: Hợp chất 1827, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril

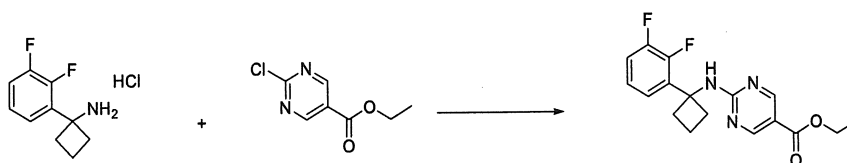
Dung dịch của 2-(2,3-diflophenyl)axetonitril (5,000 g, 32,652 mmol) trong N,N- dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,265 g, 81,630 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (6,592 g, 32,652 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được sắc ký (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (3,510 g, 55,6%).

Bước 2: 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit

Dung dịch của 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,510 g, 18,168 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,586 g, 1,817 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 3,633 g, 54,503 mmol) và hydro peroxit (30,00%, 6,180 g, 54,503 mmol) trong metanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được sắc ký (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,290 g, 59,7%).

Bước 3: 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua

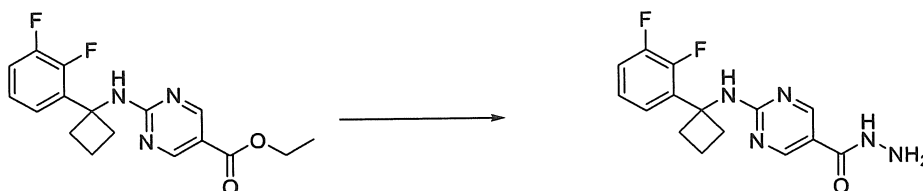
Dung dịch của 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,290 g, 10,842 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 10,842 ml, 32,527 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 8,90%, 13,602 g, 16,263 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat, 16,263 ml, 16,263 mmol) trong 1-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong etylaxetat, 16,263 ml, 16,263 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,250 g, 52,5%)

Bước 4: etyl 2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat

1-(2,3-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,400 g, 1,821 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,340 g, 1,821 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,793 ml, 4,552 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô

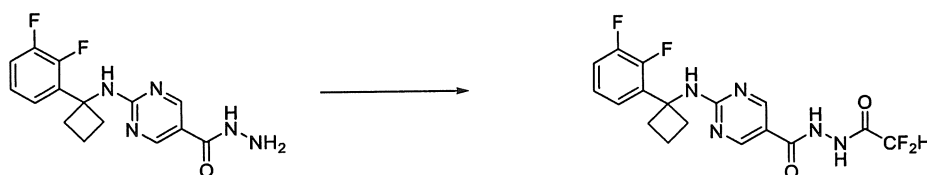
đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,506 g, 83,4%).

Bước 5: 2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,504 g, 1,512 mmol) và hydrazin monohydrat (1,470 ml, 30,239 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,412 g, 85,3%, chất rắn màu trắng).

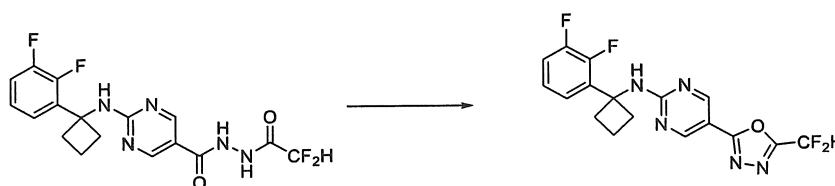
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,412 g, 1,290 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,160 ml, 1,290 mmol) và trietylamin (0,270 ml, 1,935 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 68,3%).

Bước 7: Hợp chất 1827

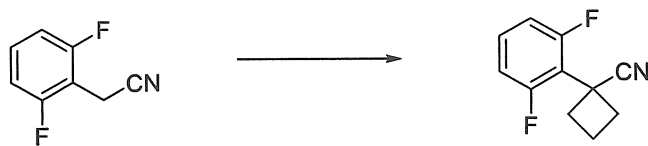


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,116 g, 0,292 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,104 g, 0,438 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 60,5%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 2H), 7,42 ~ 7,37 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 7,08 ~ 7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,87 ~ 2,80 (m, 2H), 2,68 ~ 2,61 (m, 2H), 2,29 ~ 2,18 (m, 1H), 2,07 ~ 1,98 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 380,2 ($\text{M}^+ + 1$).

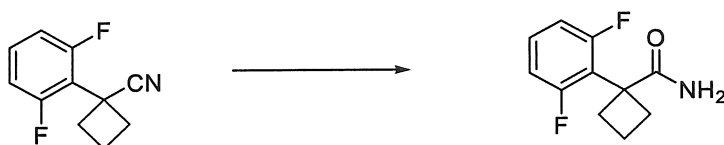
Ví dụ 57: Hợp chất 1828, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



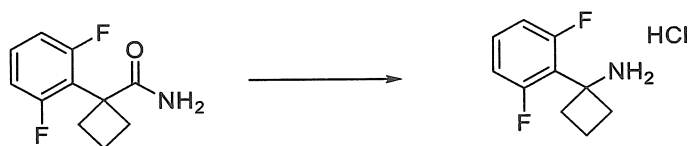
Dung dịch của 2-(2,6-diflophenyl)axetonitril (5,000 g, 32,652 mmol) trong N,N- dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,265 g, 81,630 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (6,592 g, 32,652 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được sắc ký (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,340 g, 37,1%).

Bước 2: 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



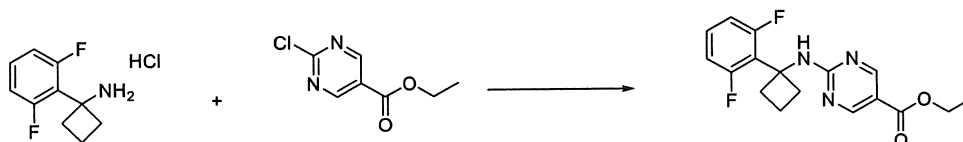
Dung dịch của 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,340 g, 12,112 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (0,390 g, 1,211 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 12,112 ml, 36,335 mmol) và hydro peroxit (30,00%, 4,120 g, 36,335 mmol) trong metanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,208 g, 47,2%).

Bước 3: 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,208 g, 5,719 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 5,719 ml, 17,158 mmol), natri hypoclorua (8,90%, 6,464 ml, 8,579 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat, 8,579 ml, 8,579 mmol) trong 1-butanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong etylaxetat, 8,579 ml, 8,579 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,800 g, 63,7%).

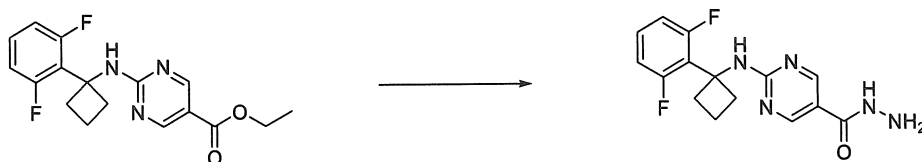
Bước 4: etyl 2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2,6-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,400 g, 1,821 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,340 g, 1,821 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,793 ml, 4,552 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(2,6-

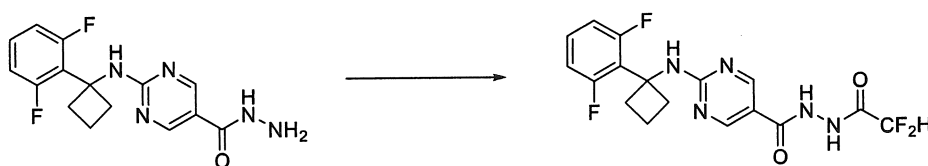
diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,342 g, 56,3%).

Bước 5: 2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,342 g, 1,026 mmol) và hydrazin monohydrat (0,997 ml, 20,520 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,290 g, 88,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,249 g, 0,780 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,097 ml, 0,780 mmol) và trietylamin (0,163 ml, 1,170 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-

10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,127 g, 41,0%).

Bước 7: Hợp chất 1828



Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,127 g, 0,320 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,114 g, 0,479 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 66,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 2H), 7,17 ~ 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,84 ~ 6,79 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,90 ~ 2,85 (m, 2H), 2,69 ~ 2,64 (m, 2H), 2,36 ~ 2,19 (m, 1H), 2,03 ~ 2,00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380,2 (M⁺ + 1).

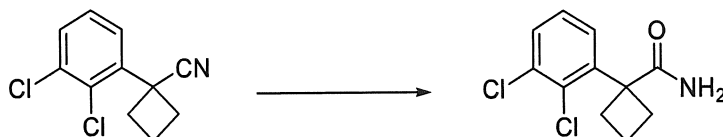
Ví dụ 58, Hợp chất 1832: N-(1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,3-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



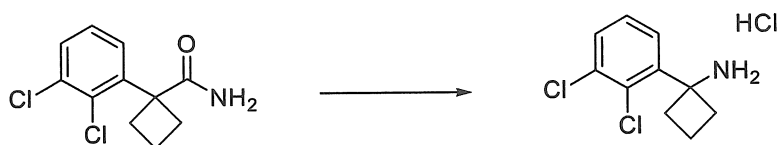
Dung dịch của 2-(2,3-dichlorophenyl)axetonitril (5,581 g, 29,999 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,000 g, 74,997 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (3,059 ml, 29,999 mmol), và được khuấy bổ sung trong 21 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (3,696 g, 54,5%).

Bước 2: 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



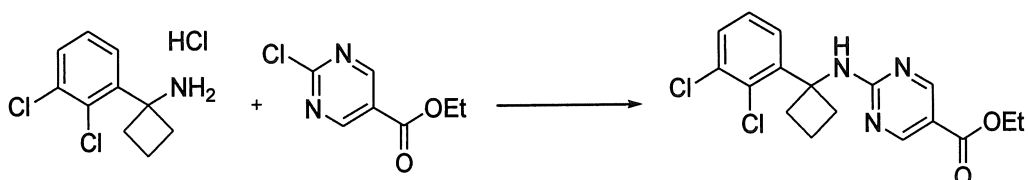
Dung dịch của 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,696 g, 16,347 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 1,362 ml, 4,087 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,560 g, 49,042 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,053 g, 0,163 mmol) trong metanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,525 g, 38,2%).

Bước 3: 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



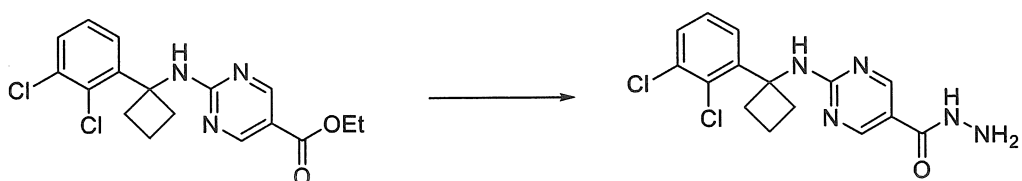
Dung dịch của 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,525 g, 6,247 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 7,650 g, 8,746 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 5,830 ml, 17,491 mmol) trong 1-butanol (25 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong etylaxetat, 9,370 ml, 9,370 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,884 g, 56,0%).

Bước 4: etyl 2-((1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



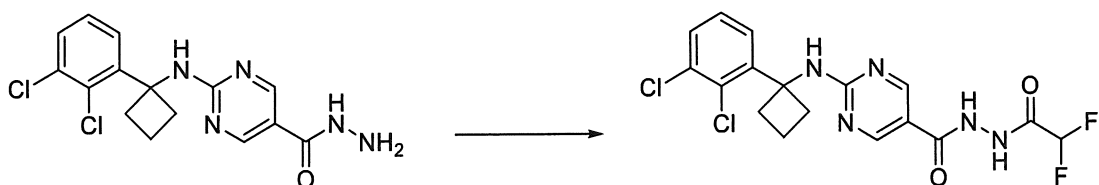
Dung dịch của 1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,800 g, 3,168 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,650 g, 3,484 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,383 ml, 7,919 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2,3-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,990 g, 85,3%).

Bước 5: 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của ethyl 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,153 g, 3,148 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 3,952 ml, 62,964 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,692 g, 62,4%, chất rắn màu trắng).

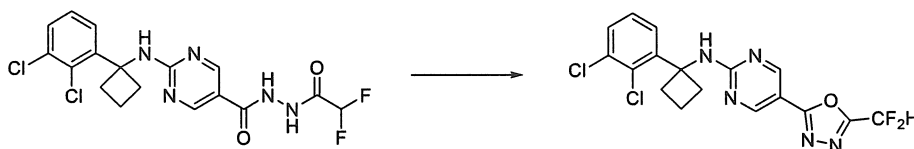
Bước 6: 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,710 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với triethylamin (0,148 ml, 1,065 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,088 ml, 0,710 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu

được 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 81,9%).

Bước 7: Hợp chất 1832

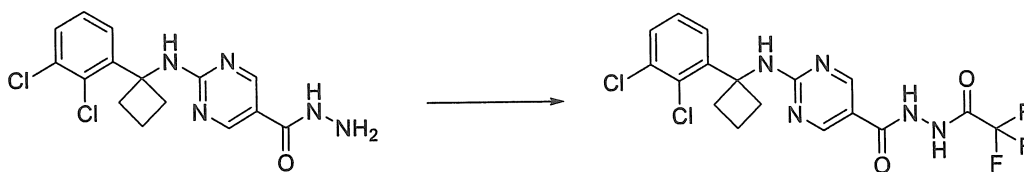


Hỗn hợp của 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,232 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,111 g, 0,465 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất thu được được bổ sung diclometan (10 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được sắc ký (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062 g, 64,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 0,25H), 6,86 (s, 0,5H), 6,73 (s, 0,5H), 6,64 (s, 1H), 2,90 – 2,62 (m, 4H), 2,32 – 2,16 (m, 1H), 1,89 (dtt, *J* = 11,2, 8,9, 4,4 Hz, 1H); LRMS (ES) *m/z* 412,0 (M⁺ + 1).

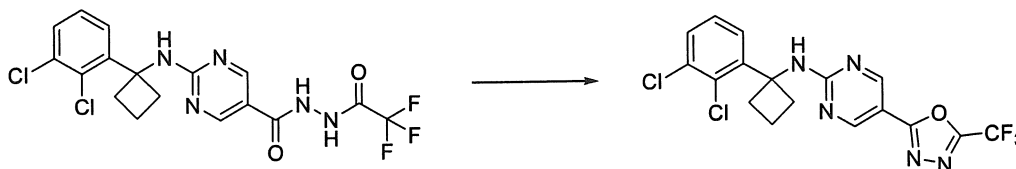
Ví dụ 59, Hợp chất 1833: N-(1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,3-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,250 g, 0,710 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với trietylamin (0,148 ml, 1,065 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,100 ml, 0,710 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2,3-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,302 g, 94,9%).

Bước 2: Hợp chất 1833



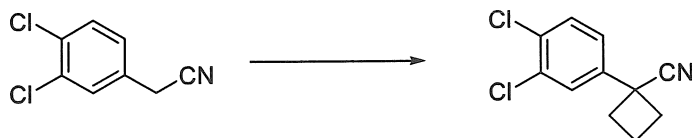
Hỗn hợp của 2-((1-(2,3-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,100 g, 0,223 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,106 g, 0,446 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (10 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(2,3-dichlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,054 g, 58,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (dt, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,89 – 2,68 (m, 4H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 1,90 (ddq, $J = 15,7, 9,0, 4,4$ Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 430,0 ($\text{M}^+ + 1$).

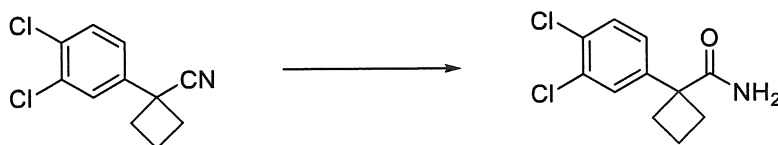
Ví dụ 60, Hợp chất 1834: N-(1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



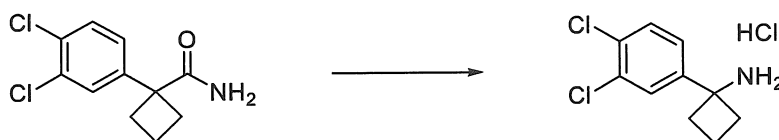
Dung dịch của 2-(3,4-diclophenyl)axetonitril (5,581 g, 29,999 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,000 g, 74,997 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (3,059 ml, 29,999 mmol), và được khuấy bổ sung trong 21 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất lỏng không màu (3,864 g, 57,0%).

Bước 2: 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



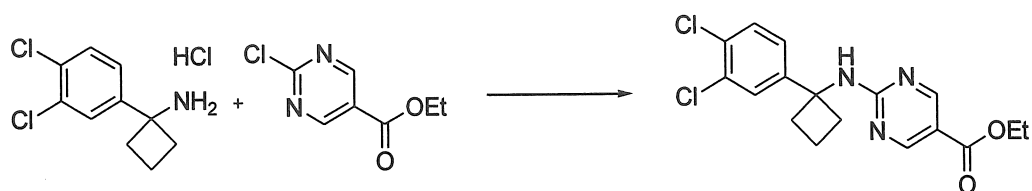
Dung dịch của 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,864 g, 17,091 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 1,424 ml, 4,273 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,814 g, 51,273 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,055 g, 0,171 mmol) trong metanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (2,332 g, 55,9%).

Bước 3: 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



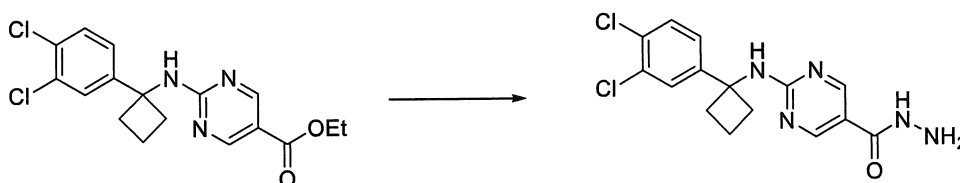
Dung dịch của 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,332 g, 9,551 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 11,696 g, 13,371 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 8,914 ml, 26,742 mmol) trong 1-butanol (25 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được bổ sung hydro clorua (1,00 M trong etylaxetat, 14,326 ml, 14,326 mmol) và được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(3,4-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,116 g, 46,3%).

Bước 4: etyl 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



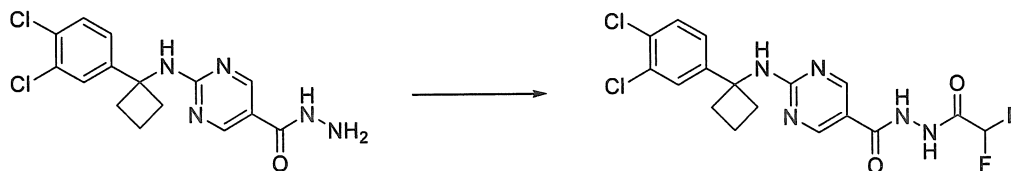
Dung dịch của 1-(3,4-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 3,959 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,813 g, 4,355 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,729 ml, 9,899 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(3,4-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,153 g, 79,5%).

Bước 5: 2-((1-(3,4-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



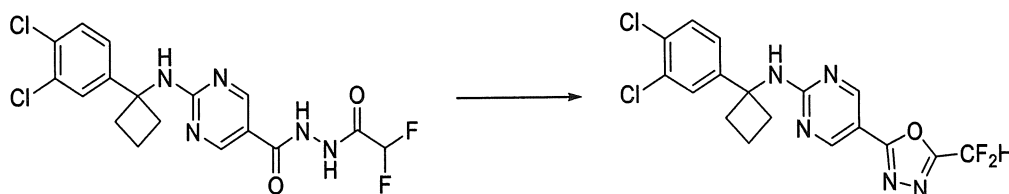
Dung dịch của etyl 2-((1-(3,4-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,153 g, 3,148 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 3,952 ml, 62,964 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(3,4-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 1,108 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 6: 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,710 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với trietylamin (0,148 ml, 1,065 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,088 ml, 0,710 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205 g, 67,1%).

Bước 7: Hợp chất 1834



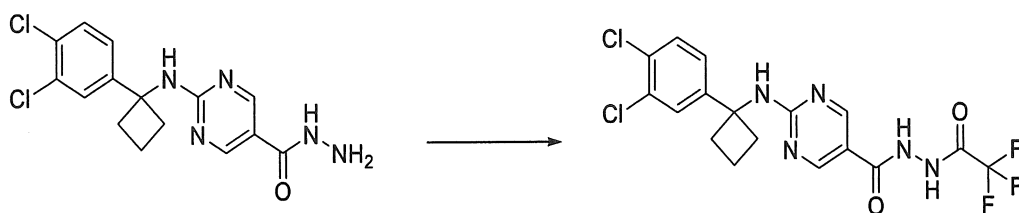
Hỗn hợp của 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,232 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,111 g, 0,465 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (10 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g;

ethyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 81,4%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (br, 2H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,30 (br, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 411,9 ($\text{M}^+ + 1$).

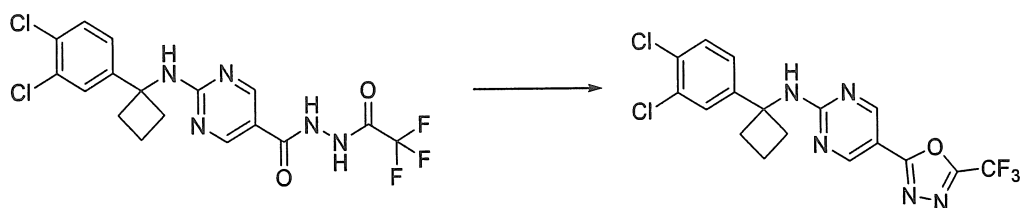
Ví dụ 61, Hợp chất 1835: N-(1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,710 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với trietylamin (0,148 ml, 1,065 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,100 ml, 0,710 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,315 g, 99,0%).

Bước 2: Hợp chất 1835

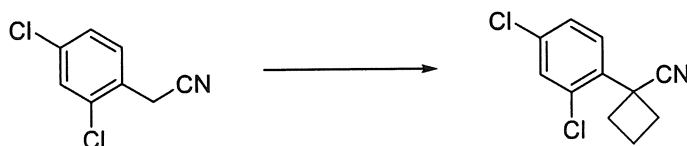


Hỗn hợp của 2-((1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,100 g, 0,223 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,106 g, 0,446 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất thu được được bổ sung diclometan (10 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,082 g, 85,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, $J = 27,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,40 (br, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,63 – 2,50 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 429,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 62, Hợp chất 1836: N-(1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

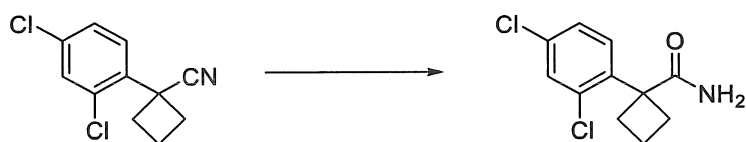
Bước 1: 1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutan-1-carbonitril



Dung dịch của 2-(2,4-dichlorophenyl)axetonitril (5,581 g, 29,999 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,000 g,

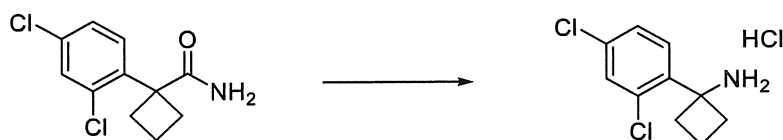
74,997 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (3,059 ml, 29,999 mmol), và được khuấy bổ sung trong 21 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1,918 g, 28,3%).

Bước 2: 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,918 g, 8,482 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 0,707 ml, 2,121 mmol), hydro peroxit (30,00%, 2,885 g, 25,446 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,027 g, 0,085 mmol) trong metanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,764 g, 36,9%).

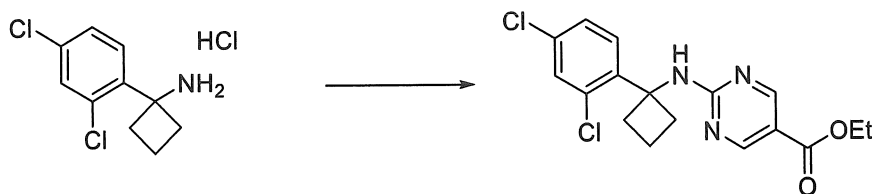
Bước 3: 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,764 g, 3,130 mmol), Natri hypoclorua (8,51%, 3,833 g, 4,381 mmol) và natri hydroxit (dung dịch

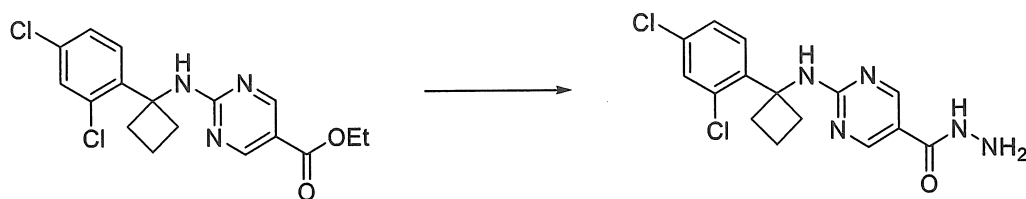
3,00 M, 2,921 ml, 8,763 mmol) trong 1-butanol (25 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được bổ sung hydro clorua (1,00 M trong etylaxetat, 4,694 ml, 4,694 mmol) và được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,496 g, 62,8%).

Bước 4: etyl 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



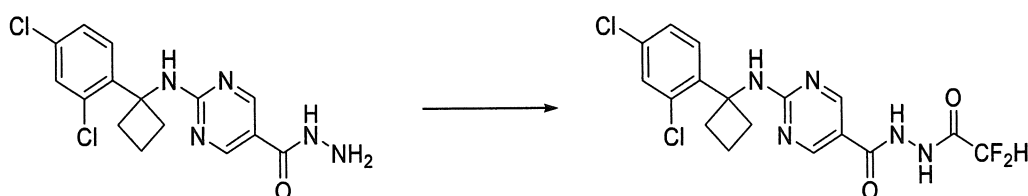
Dung dịch của 1-(2,4-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,496 g, 1,964 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,403 g, 2,160 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,858 ml, 4,910 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,663 g, 92,2%).

Bước 5: 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



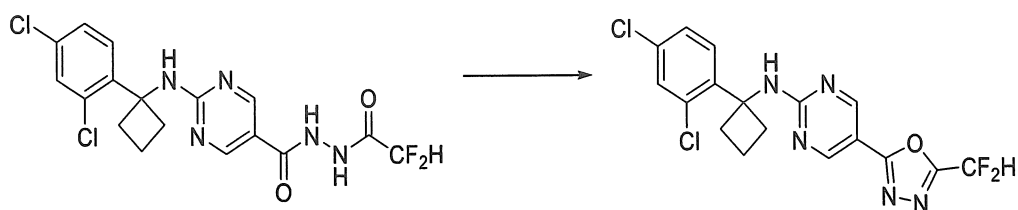
Dung dịch của ethyl 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (0,660 g, 1,802 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 2,262 ml, 36,042 mmol) trong etanol (15 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,437 g, 68,8%, Chất rắn màu trắng).

Bước 6: 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,236 g, 0,670 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với triethylamin (0,140 ml, 1,005 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,083 ml, 0,670 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,175 g, 60,7%).

Bước 7: Hợp chất 1836

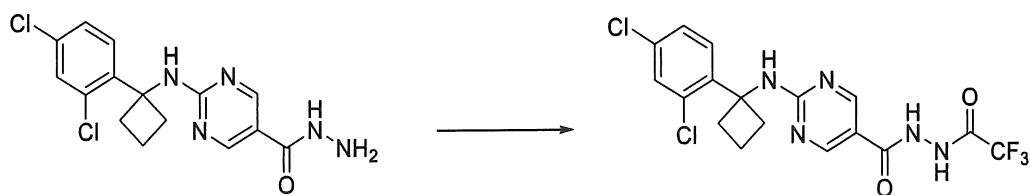


Hỗn hợp của 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difluoroacetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,110 g, 0,256 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,122 g, 0,511 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (20 ml) và nước (10 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,096 g, 91,1%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,64 (br, 1H), 2,90 – 2,64 (m, 4H), 2,34 – 2,15 (m, 1H), 1,92 (dtt, *J* = 11,3, 9,1, 4,6 Hz, 1H); LRMS (ES) *m/z* 412,0 (M⁺ + 1).

Ví dụ 63, Hợp chất 1837: N-(1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(trifluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(2,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,236 g, 0,670 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với trietylamin (0,140 ml, 1,005 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,095 ml, 0,670 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,150 g, 49,9%).

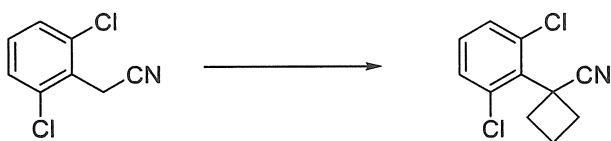
Bước 2: Hợp chất 1837

Hỗn hợp của 2-((1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,223 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,106 g, 0,446 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (20 ml) và nước (10 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,075 g, 78,1%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,70 (br, 1H), 2,82 (ddd, $J = 17,3, 9,8, 5,4$ Hz, 2H), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,92 (dtt, $J = 11,3, 9,1, 4,6$ Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 429,9 ($\text{M}^+ + 1$).

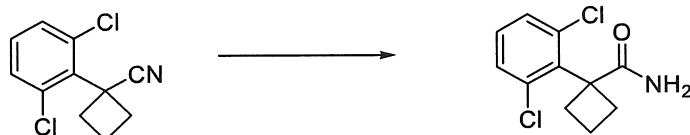
Ví dụ 64, Hợp chất 1838: N-(1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



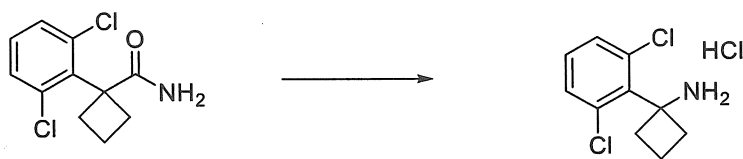
Dung dịch của 2-(2,6-diclophenyl)axetonitril (5,581 g, 29,999 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 3,000 g, 74,997 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (3,059 ml, 29,999 mmol), và được khuấy bổ sung trong 21 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (2,174 g, 32,0%).

Bước 2: 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



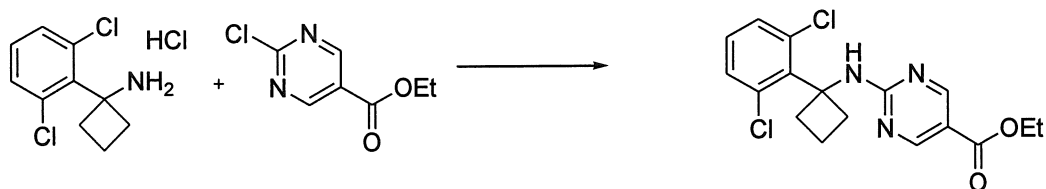
Dung dịch của 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,174 g, 9,614 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 0,801 ml, 2,404 mmol), hydro peroxit (30,00%, 3,270 g, 28,843 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,031 g, 0,096 mmol) trong metanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,603 g, 25,7%).

Bước 3: 1-(2,6-diclophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2,6-dichlorophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,603 g, 2,470 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 3,025 g, 3,458 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 2,305 ml, 6,916 mmol) trong 1-butanol (25 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được bổ sung hydro clorua (1,00 M trong etylaxetat, 3,705 ml, 3,705 mmol) và được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2,6-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,359 g, 57,5%).

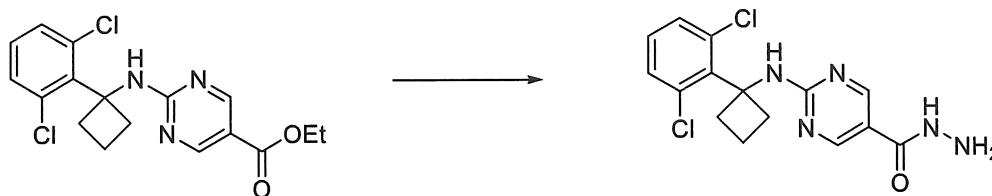
Bước 4: etyl 2-((1-(2,6-dichlorophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2,6-dichlorophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,359 g, 1,421 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,292 g, 1,564 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,621 ml, 3,554 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2,6-

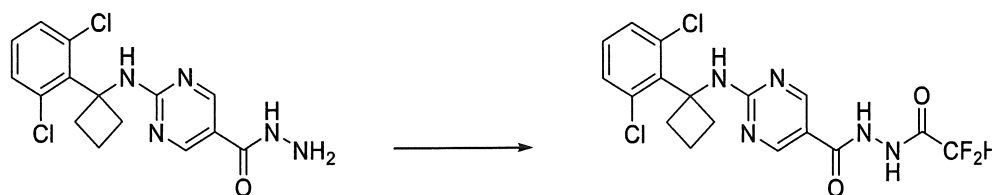
diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,506 g, 97,2%).

Bước 5: 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của ethyl 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,505 g, 1,379 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 1,731 ml, 27,578 mmol) trong etanol (15 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,382 g, 78,7%, chất rắn màu trắng).

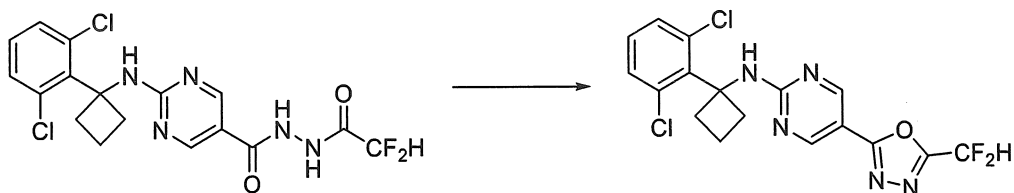
Bước 6: 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,381 g, 1,082 mmol) trong diclometan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với triethylamin (0,226 ml, 1,623 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,134 ml, 1,082 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu

được 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 8,2%).

Bước 7: Hợp chất 1838

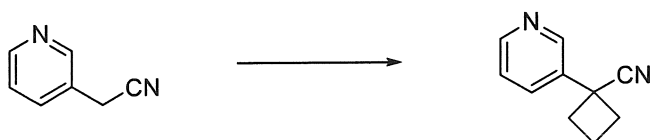


Hỗn hợp của 2-((1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,038 g, 0,088 mmol) và chất phản ứng Burgess (0,042 g, 0,177 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất thu được được bổ sung diclometan (20 ml) và nước (10 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 76,9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,78 (br, 1H), 6,76 (s, 0,25H), 3,01 (qt, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 2H), 2,26 (ddt, *J* = 18,7, 8,0, 5,4 Hz, 1H), 1,88 (ddd, *J* = 17,8, 8,9, 5,3 Hz, 1H); LRMS (ES) *m/z* 411,9 (*M*⁺ + 1).

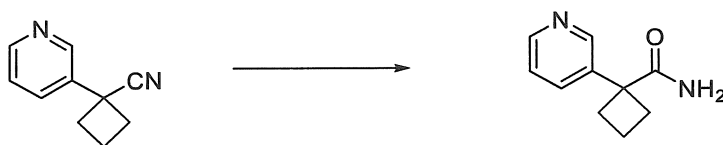
Ví dụ 65: Hợp chất 1913, 5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacbonitril



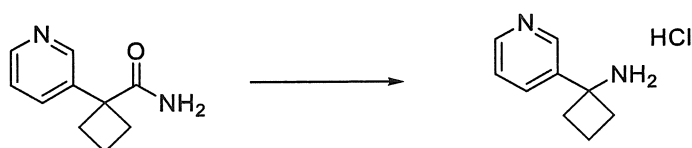
Dung dịch của 2-(pyridin-3-yl)axetonitril (8,000 g, 67,716 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 6,771 g, 169,291 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (13,671 g, 67,716 mmol), và được khuấy bổ sung trong 6 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (6,200 g, 57,9%).

Bước 2: 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacboxamit



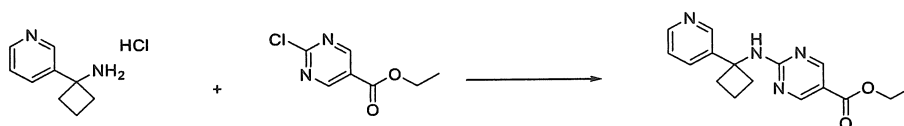
Dung dịch của 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacbonitril (6,800 g, 42,984 mmol), tetra-n-butylamoni bromua (1,386 g, 4,298 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 42,984 ml, 128,951 mmol) và hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 10,083 ml, 128,951 mmol) trong metanol (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacboxamit, 5,900 g, 77,9%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



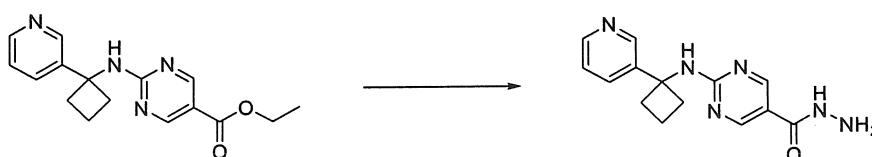
Dung dịch của 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-cacboxamit (5,900 g, 33,481 mmol), natri hydroxit (4,017 g, 100,443 mmol) và natri hypoclorua (3,738 g, 50,221 mmol) trong t-butanol (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (20 ml) rồi tiếp đó axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 50,221 ml, 50,221 mmol) được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (3,500 g, 56,6%).

Bước 4: etyl 2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



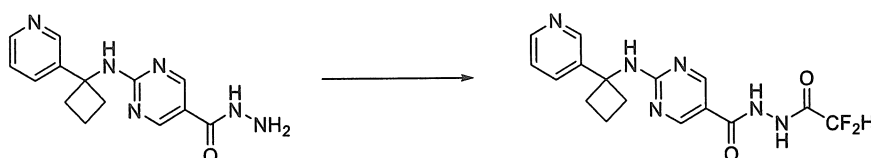
Dung dịch của 1-(pyridin-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,180 g, 0,975 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,200 g, 1,072 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,424 ml, 2,437 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,260 g, 89,4%).

Bước 5: 2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,260 g, 0,871 mmol) và hydrazin monohydrat (0,424 ml, 8,715 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,250 g, 100,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,320 g, 1,125 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,140 ml, 1,125 mmol) và trietylamin (0,235 ml, 1,688 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,265 g, 65,0%).

Bước 7: Hợp chất 1913

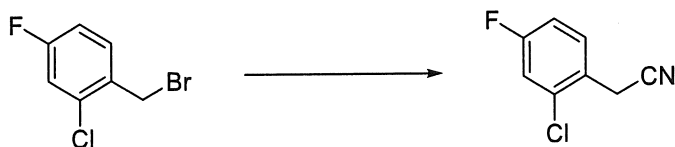


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,256 g, 0,707 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,337 g, 1,413 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,140 g, 57,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,90 ~ 8,82 (m, 2H), 8,82 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 ~ 7,86 (m, 1H), 7,31 ~ 7,28 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,95 (s, 1H), 2,82 ~ 2,75 (m, 2H), 2,66 ~ 2,58 (m, 2H), 2,27 ~ 2,19 (m, 1H), 2,07 ~ 2,01 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 345,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 66, Hợp chất 1959: N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

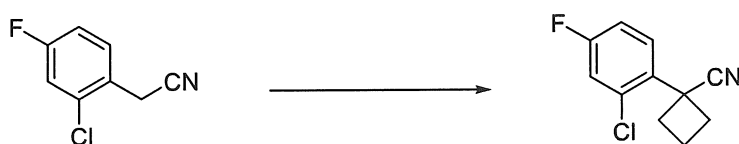
Bước 1: 2-(2-clo-4-flophenyl)axetonitril



Dung dịch của 1-(bromometyl)-2-clo-4-flobenzen (10,000 g, 44,749 mmol), kali xyanua (8,739 g, 134,246 mmol) và tetrabutylamoni bromua (1,443 g, 4,475 mmol) trong diclometan (60 ml)/nước (60 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng,

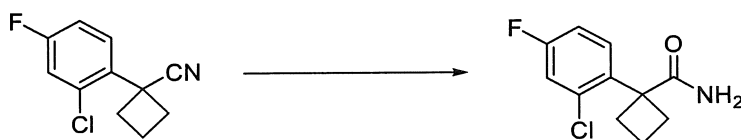
sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 2-(2-clo-4-flophenyl)axetonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (6,830 g, 90,0%).

Bước 2: 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(2-clo-4-flophenyl)axetonitril (5,000 g, 29,485 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,948 g, 73,712 mmol) trong N,N-dimetylformamit (40 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (3,006 ml, 29,485 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1,629 g, 26,4%).

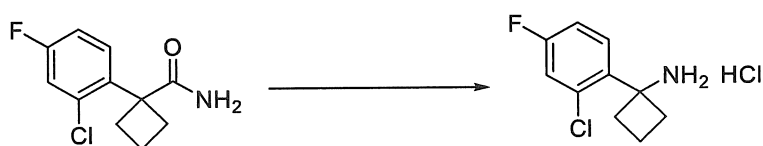
Bước 3: 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (1,629 g, 7,770 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 1,295 ml, 3,885 mmol), hydro peroxit (30,00%, 2,643 g, 23,310 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,050 g, 0,155 mmol) trong metanol (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat.

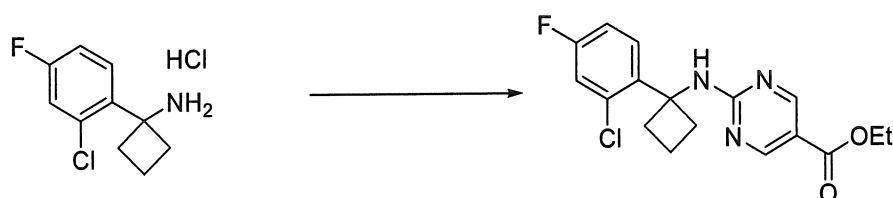
Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,982 g, 55,5%).

Bước 4: 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,982 g, 4,313 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 5,282 g, 6,039 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 4,026 ml, 12,078 mmol) trong 1-butanol (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với axit clohydric (dung dịch 1,0 M trong etyl axetat, 6,47 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,620 g, 60,9%).

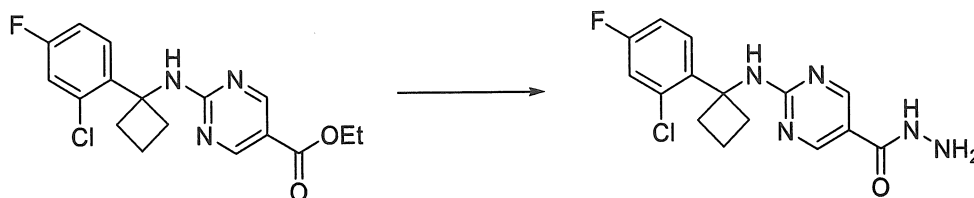
Bước 5: etyl 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,600 g, 2,541 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,522 g, 2,795 mmol) và N,N-

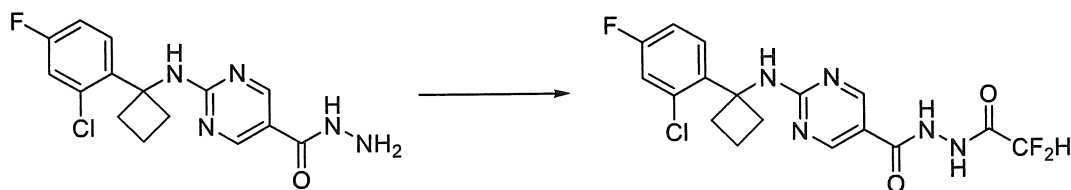
diisopropyletylamin (1,107 ml, 6,353 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 25 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,832 g, 93,6%).

Bước 6: 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



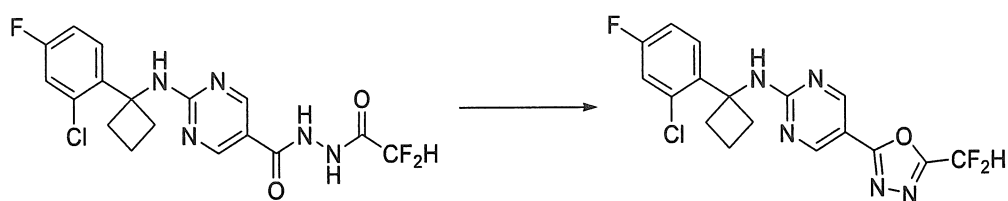
Dung dịch của etyl 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,600 g, 1,715 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 2,153 ml, 34,306 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,504 g, 87,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,102 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 84,0%).

Bước 8: Hợp chất 1959



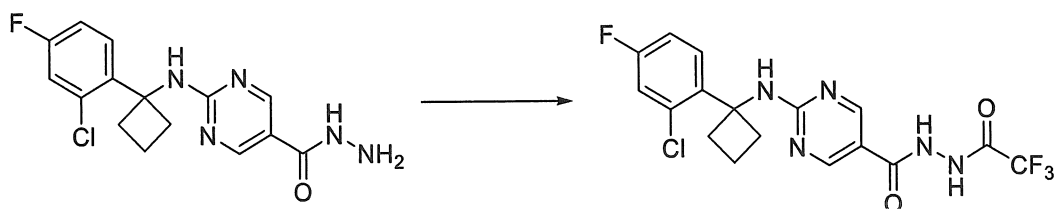
Hỗn hợp của 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,363 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,173 g, 0,725 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 22,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 7,02(s, 0,25H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,89 (s,

0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,64 (br, 1H), 2,82 (dt, $J = 19,5, 8,7$ Hz, 3H), 2,76 – 2,68 (m, 3H), 2,34 – 2,17 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 396,0 ($M^+ + 1$).

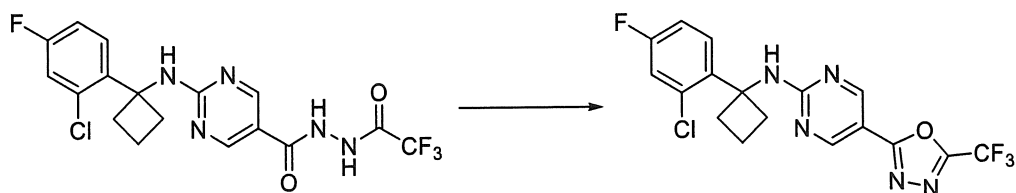
Ví dụ 67, Hợp chất 1960: N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,116 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-15%) để thu được 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,208 g, 64,7%).

Bước 2: Hợp chất 1960



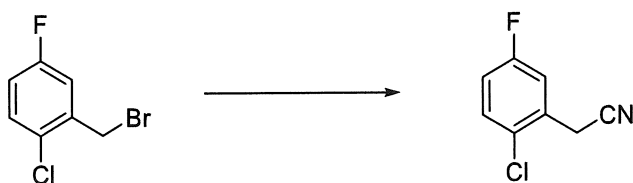
Hỗn hợp của 2-((1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,347 mmol) và 1-metoxi-N-

triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,695 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được phân tách giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,094 g, 65,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 7,46 (dt, $J = 10,4$, 5,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,7$, 5,2 Hz, 1H), 6,90 (ddd, $J = 8,7$, 7,6, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (br, 1H), 2,83 (ddd, $J = 17,1$, 9,7, 5,3 Hz, 2H), 2,76 – 2,67 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 413,8 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 68, Hợp chất 1961: N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

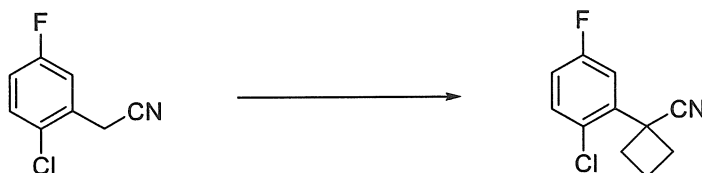
Bước 1: 2-(2-clo-5-flophenyl)axetonitril



Dung dịch của 2-(bromometyl)-1-clo-4-flobenzen (10,000 g, 44,749 mmol), kali xyanua (8,739 g, 134,246 mmol) và tetrabutylamoni bromua (1,443 g, 4,475 mmol) trong diclometan (60 ml)/nước (60 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô

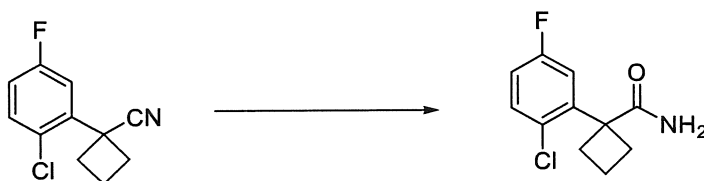
đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 2-(2-clo-5-flophenyl)axetonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (7,120 g, 93,8%).

Bước 2: 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(2-clo-5-flophenyl)axetonitril (5,000 g, 29,485 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,948 g, 73,712 mmol) trong N,N-dimetylformamit (40 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (3,006 ml, 29,485 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (2,271 g, 36,7%).

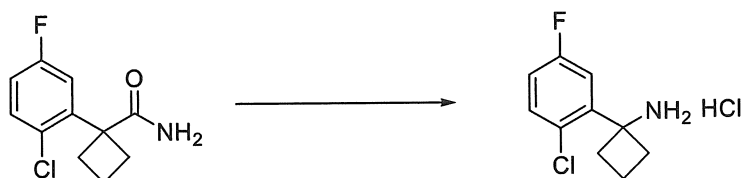
Bước 3: 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,271 g, 10,832 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 1,805 ml, 5,416 mmol), hydro peroxit (30,00%, 3,685 g, 32,497 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,070 g, 0,217 mmol) trong metanol (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

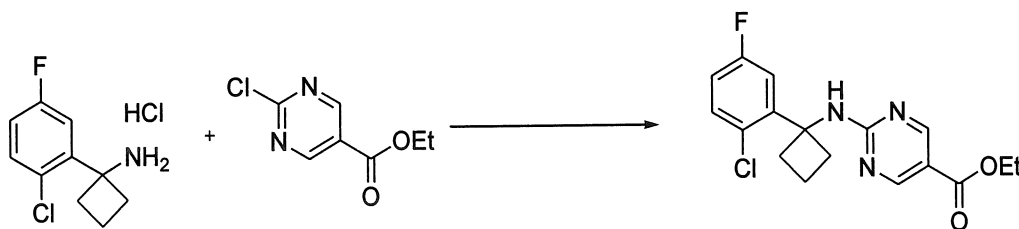
chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,444 g, 58,6%).

Bước 4: 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (1,444 g, 6,343 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 7,768 g, 8,880 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 5,920 ml, 17,760 mmol) trong 1-butanol (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với axit clohydric (dung dịch 1,0 M trong etyl axetat, 9,514 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,573 g, 38,3%).

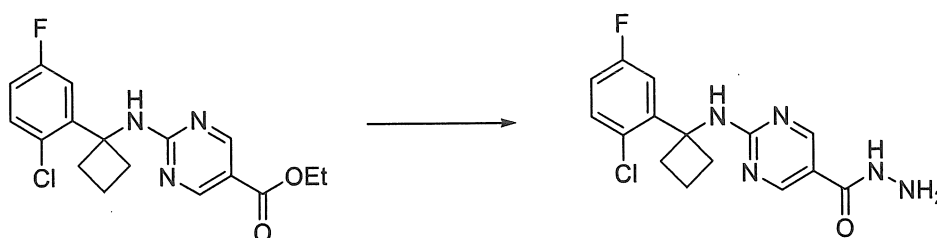
Bước 5: etyl 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,600 g, 2,541 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,522 g, 2,795 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,107 ml, 6,353 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml) được chuẩn bị ở

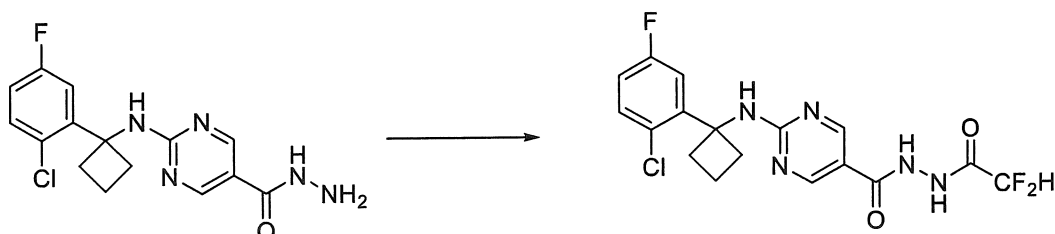
hiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 25 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,747 g, 84,0%).

Bước 6: 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



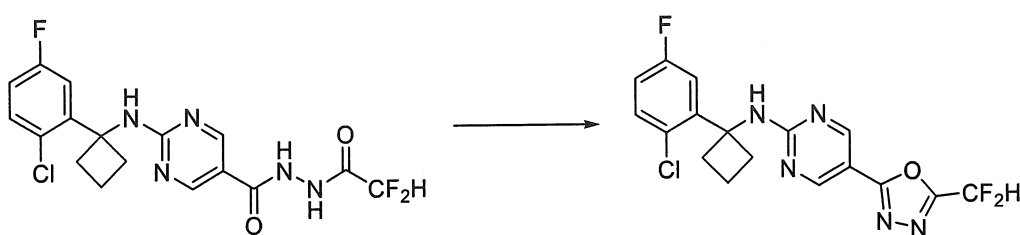
Dung dịch của etyl 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,600 g, 1,715 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 2,153 ml, 34,306 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,530 g, 92,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,102 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,195 g, 63,3%).

Bước 8: Hợp chất 1961

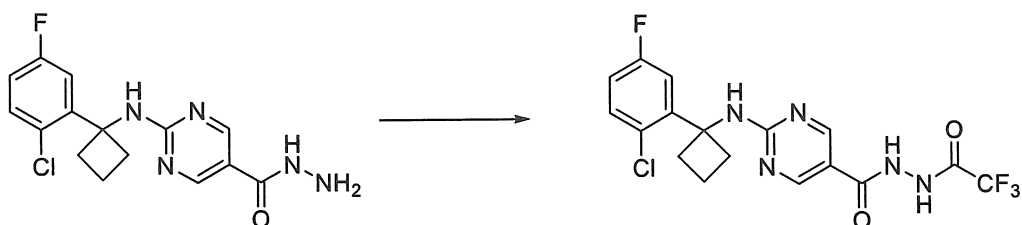


Hỗn hợp của 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,363 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,173 g, 0,725 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,064 g, 44,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 7,72 (dd, $J = 8,7$, 6,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,4$, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,98 (ddd, $J = 8,7$, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,63 (br, 1H), 2,82 (ddd, $J = 16,4$, 9,3, 5,1 Hz, 2H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,26 (dp, $J = 11,1$, 8,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396,0 ($\text{M}^+ + 1$).

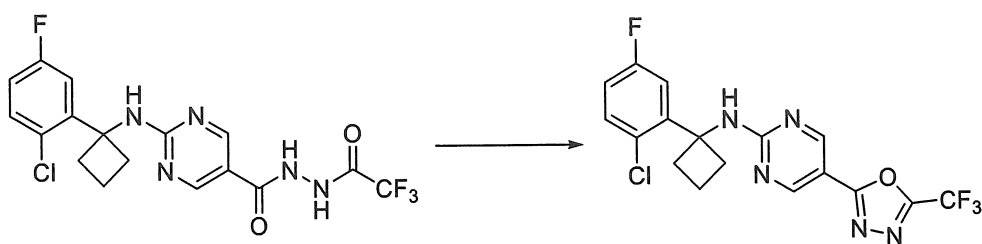
Ví dụ 69, Hợp chất 1962: N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,116 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lọc hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,258 g, 80,3%).

Bước 2: Hợp chất 1962

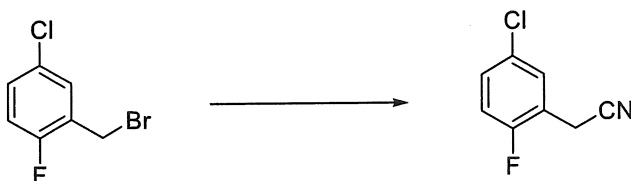


Hỗn hợp của 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xcyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,579 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,276 g, 1,158 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được bổ sung diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 2-((1-(2-clo-5-flophenyl)xcyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,196 g, 78,4%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (ddd, *J* = 8,7, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (br, 1H), 2,83 (ddd, *J* = 17,3, 9,8, 5,5 Hz, 2H), 2,76 – 2,67 (m, 2H), 2,26 (dp, *J* = 11,6, 8,7 Hz, 1H), 1,93 (dtt, *J* = 11,2, 9,0, 4,5 Hz, 1H); LRMS (ES) *m/z* 413,8 (M⁺ + 1).

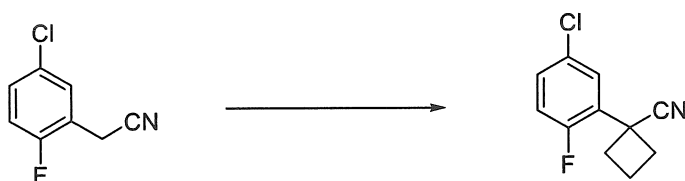
Ví dụ 70, Hợp chất 1963: N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-(5-clo-2-flophenyl)axetonitril



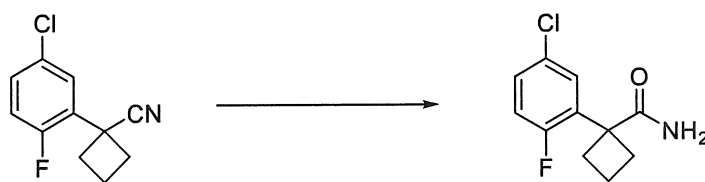
Dung dịch của 2-(bromometyl)-4-clo-1-flobenzen (5,000 g, 22,371 mmol), kali xyanua (4,369 g, 67,114 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,721 g, 2,237 mmol) trong diclometan (30 ml)/nước (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 2-(5-clo-2-flophenyl)axetonitril dưới dạng chất lỏng không màu (3,440 g, 90,7%).

Bước 2: 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



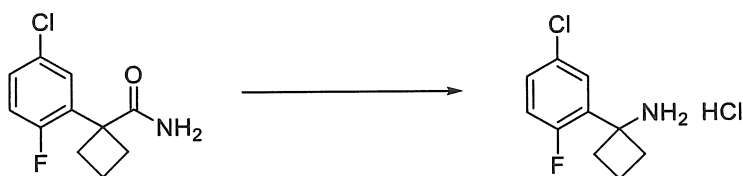
Dung dịch của 2-(5-clo-2-flophenyl)axetonitril (5,000 g, 29,485 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,948 g, 73,712 mmol) trong N,N-dimetylformamit (40 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (3,006 ml, 29,485 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (3,543 g, 57,3%).

Bước 3: 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



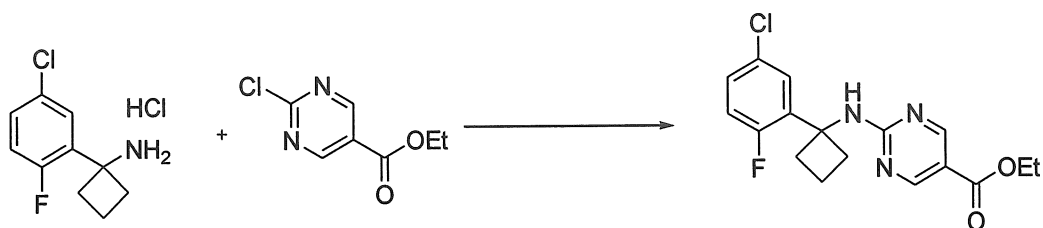
Dung dịch của 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,543 g, 16,900 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 2,817 ml, 8,450 mmol), hydro peroxit (30,00%, 5,748 g, 50,699 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,109 g, 0,338 mmol) trong metanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,480 g, 64,5%).

Bước 4: 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



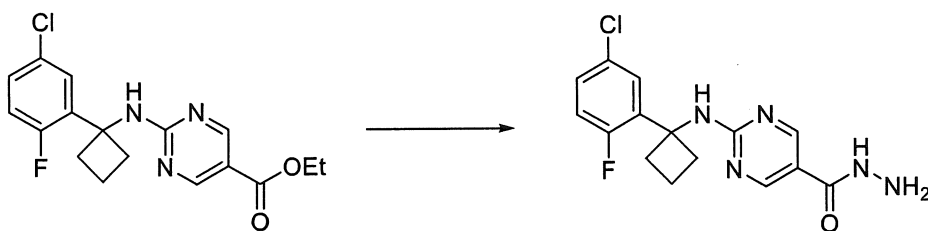
Dung dịch của 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,480 g, 10,893 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 13,340 g, 15,251 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 10,167 ml, 30,502 mmol) trong 1-butanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với axit clohydric (dung dịch 1,0 M trong etyl axetat, 16,34 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,336 g, 51,9%).

Bước 5: etyl 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



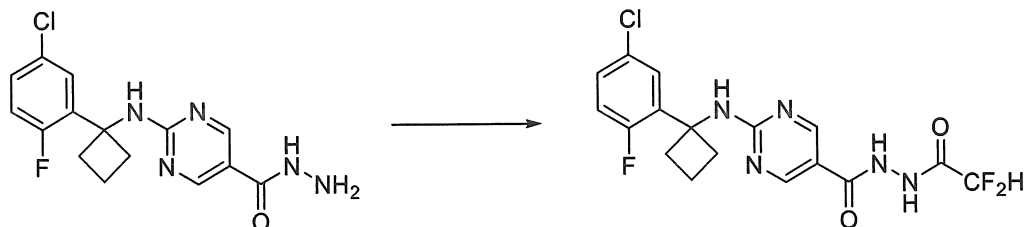
Dung dịch của 1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,600 g, 2,541 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,522 g, 2,795 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,107 ml, 6,353 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 25 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được etyl 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,742 g, 83,5%).

Bước 6: 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



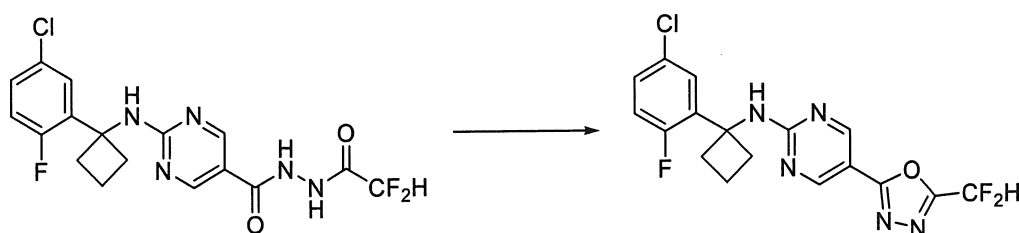
Dung dịch của etyl 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,600 g, 1,715 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 2,153 ml, 34,306 mmol) trong ethanol (5 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,521 g, 90,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 7: 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,102 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm phản ứng được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,225 g, 73,0%).

Bước 8: Hợp chất 1963



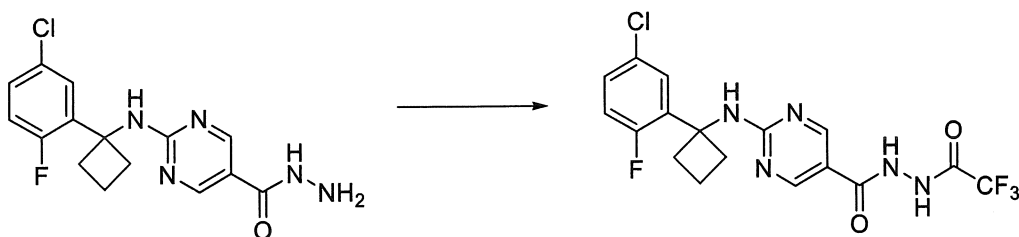
Hỗn hợp của 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,363 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,173 g, 0,725 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được phân chia giữa

diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,093 g, 64,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 2H), 7,62 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J = 8,7, 4,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,94 (dd, $J = 10,6, 8,7$ Hz, 1H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,44 (br, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H), 2,22 (tt, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,07 – 1,80 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 71, Hợp chất 1964: N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

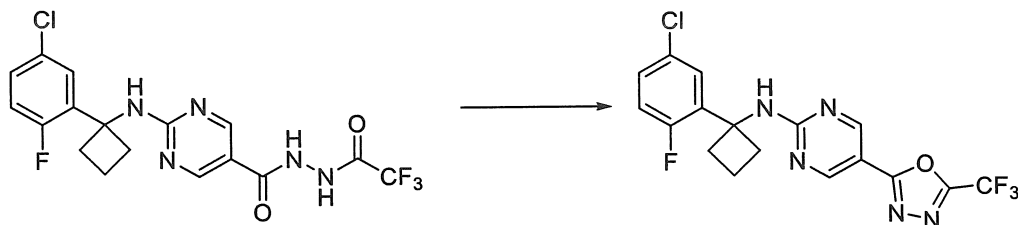
Bước 1: 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,116 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-20%) để thu được 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-

trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,265 g, 82,4%).

Bước 2: Hợp chất 1964

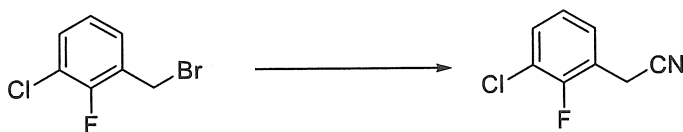


Hỗn hợp của 2-((1-(5-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,347 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,695 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,063 g, 43,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 7,61 (dd, *J* = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 8,7, 4,3, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 6,48 (br, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 413,8 (*M*⁺ + 1).

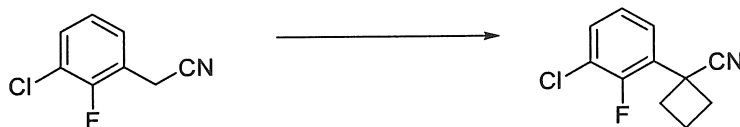
Ví dụ 72, Hợp chất 1965: N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-(3-clo-2-flophenyl)axetonitril



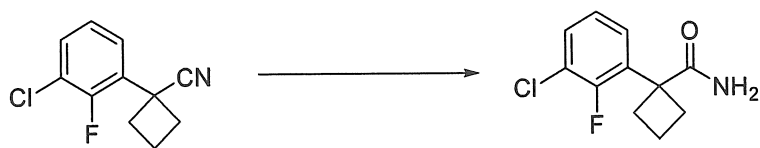
Dung dịch của 1-(bromometyl)-3-clo-2-flobenzen (5,000 g, 22,371 mmol), kali xyanua (4,369 g, 67,114 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,721 g, 2,237 mmol) trong diclometan (30 ml)/nước (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ, và được phân chia giữa diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 2-(3-clo-2-flophenyl)axetonitril dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (3,047 g, 80,3%).

Bước 2: 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



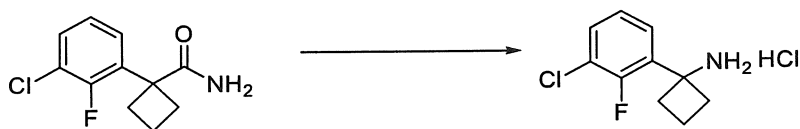
Dung dịch của 2-(3-clo-2-flophenyl)axetonitril (5,000 g, 29,485 mmol) và natri hydrua (60,00%, 2,948 g, 73,712 mmol) trong N,N-dimetylformamit (40 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (3,006 ml, 29,485 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất lỏng không màu (3,736 g, 60,4%).

Bước 3: 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



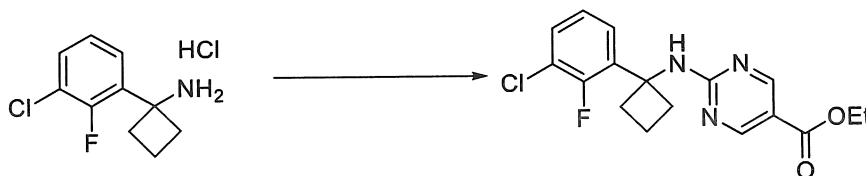
Dung dịch của 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,736 g, 17,820 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 2,970 ml, 8,910 mmol), hydro peroxit (30,00%, 6,062 g, 53,461 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,115 g, 0,356 mmol) trong metanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,330 g, 57,4%).

Bước 4: 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



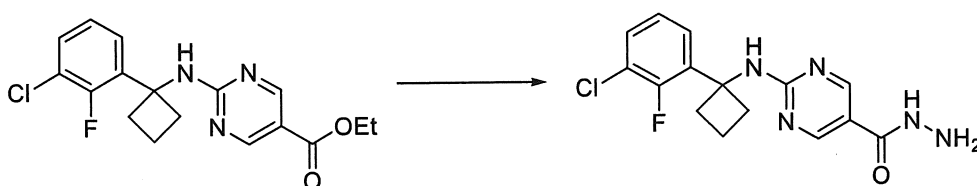
Dung dịch của 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,330 g, 10,235 mmol), natri hypoclorua (8,51%, 12,534 g, 14,328 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 9,552 ml, 28,657 mmol) trong 1-butanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với axit clohydric (dung dịch 1,0 M trong etyl axetat, 15,352 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,510 g, 62,5%).

Bước 5: etyl 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



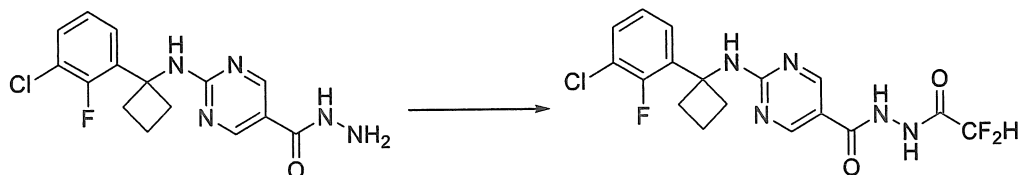
Dung dịch của 1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,600 g, 2,541 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,522 g, 2,795 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,107 ml, 6,353 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 25 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,811 g, 91,2%).

Bước 6: 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



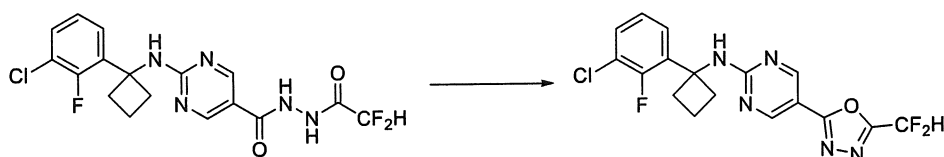
Dung dịch của etyl 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,600 g, 1,715 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 2,153 ml, 34,306 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 120°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,522 g, 90,6%).

Bước 7: 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,102 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-15%) để thu được 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,268 g, 87,0%).

Bước 8: Hợp chất 1965



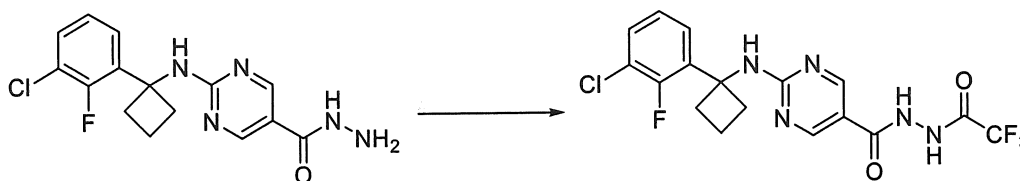
Hỗn hợp của 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,180 g, 0,435 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,207 g, 0,870 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4

g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,139 g, 80,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,55 (td, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,06 (td, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,82 (ddd, $J = 12,1, 9,1, 7,9$ Hz, 2H), 2,64 (tdd, $J = 8,8, 6,5, 3,5$ Hz, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 1,97 (dtt, $J = 11,1, 9,0, 5,4$ Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 396,0 ($\text{M}^+ + 1$).

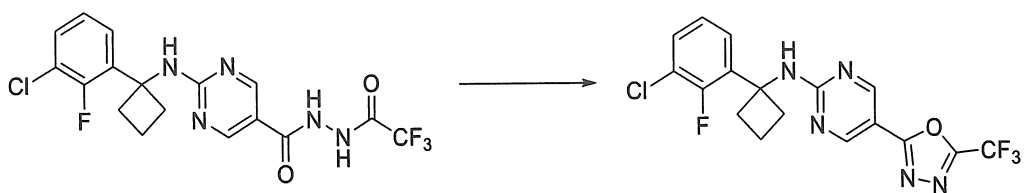
Ví dụ 73, Hợp chất 1966: N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,250 g, 0,745 mmol), trietylamin (0,208 ml, 1,489 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,116 ml, 0,819 mmol) trong diclometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; diclometan/metanol = 0-15%) để thu được 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,281 g, 87,4%).

Bước 2: Hợp chất 1966

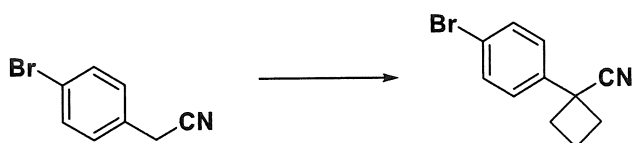


Hỗn hợp của 2-((1-(3-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,347 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,695 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được phân chia giữa diclometan (5 ml) và nước (5 ml), và được lọc qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp đó được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xcyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 55,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,54 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,07 (td, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (br, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 12,1, 9,1, 7,8 Hz, 2H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 413,8 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 74: Hợp chất 2023, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xcyclobutyl)pyrimidin-2-amin

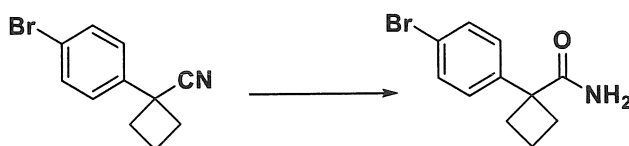
Bước 1: 1-(4-bromophenyl)xcyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(4-bromophenyl)axetonitril (10,000 g, 51,007 mmol) và natri hydrua (60,00%, 4,488 g, 112,216 mmol) trong N,N- dimetylformamit (150 ml) được

khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (5,175 ml, 51,007 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung nước (50 ml, khuấy 30 phút), và được phân chia giữa hexan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (7,220 g, 60,0%).

Bước 2: 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (7,500 g, 31,765 mmol), natri hydroxit (25,00%, 1,270 g, 7,941 mmol), hydro peroxit (30,00%, 10,805 g, 95,295 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,102 g, 0,318 mmol) trong metanol (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (8,120 g, 100,6%, chất rắn màu trắng).

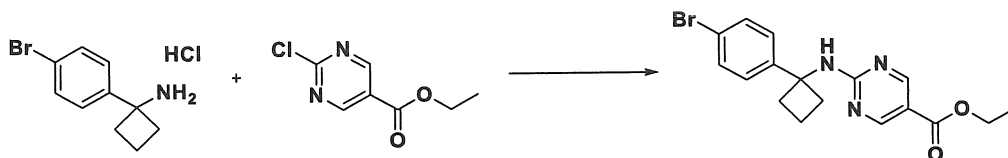
Bước 3: 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (8,120 g, 31,952 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 25,101 ml, 44,733 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 29,822 ml, 89,466 mmol) trong 1-butanol (50 ml) được

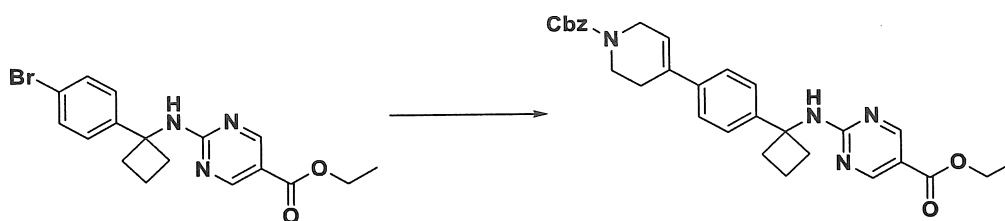
khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (20 ml) rồi tiếp đó được xử lý với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 11,982 ml, 47,928 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (3,320 g, 39,6%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



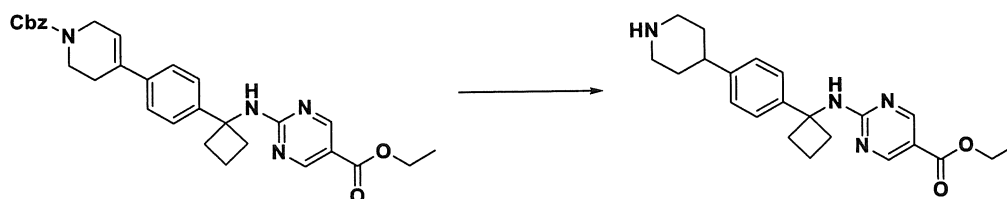
1-(4-bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (3,300 g, 12,568 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (2,462 g, 13,196 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (6,567 ml, 37,703 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (100 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được etyl 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,320 g, 49,1%).

Bước 5: Etyl 2-((1-(4-(1-((benzyloxy)cacboxyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Etyl 2-((1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (1,500 g, 3,987 mmol), benzyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,642 g, 4,784 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,130 g, 0,199 mmol) và xesi cacbonat (3,897 g, 11,960 mmol) trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2 cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) để thu được etyl 2-((1-(4-(1-((benzyloxy)cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu (1,640 g, 80,2%).

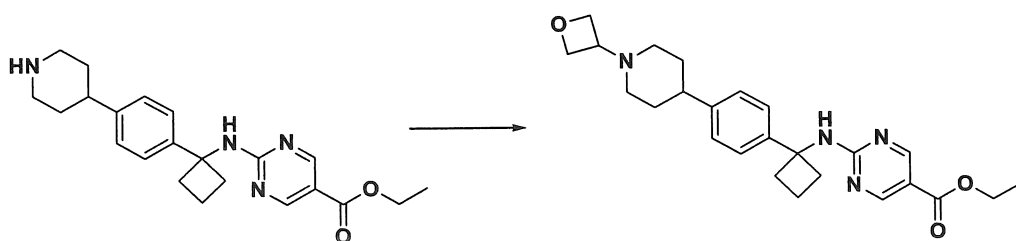
Bước 6: Etyl 2-((1-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat



Etyl 2-((1-(4-(1-((benzyloxy)cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (1,640 g, 3,199 mmol) được hòa tan trong metanol (20 ml)/tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, 10%-Pd/C (200 mg) được thêm từ từ vào dung dịch, được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 17 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc

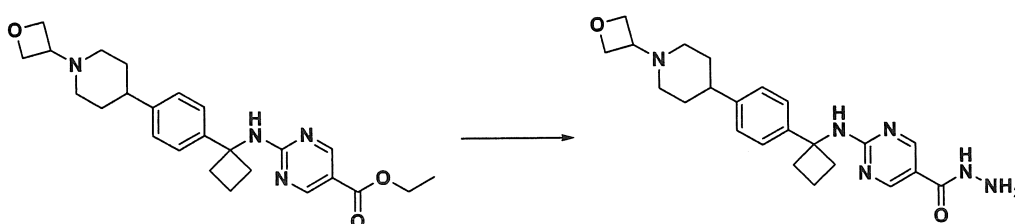
được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0-40%) để thu được ethyl 2-((1-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,710 g, 58,3%).

Bước 7: Etyl 2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



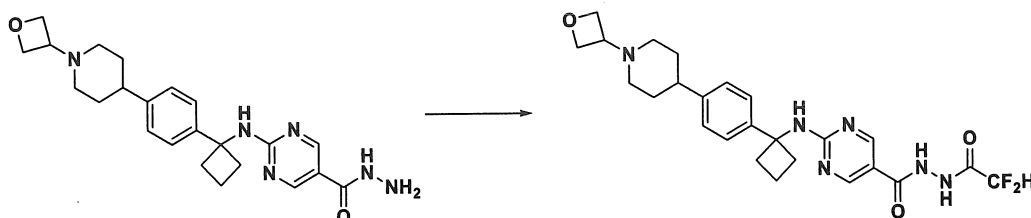
Dung dịch của ethyl 2-((1-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,300 g, 0,788 mmol), oxetan-3-on (0,085 g, 1,183 mmol) và natri triaxetoxymorhydrua (0,334 g, 1,577 mmol) trong diclometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút rồi tiếp đó trong additional 17 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etanol (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được ethyl 2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,274 g, 79,6%).

Bước 8: 2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



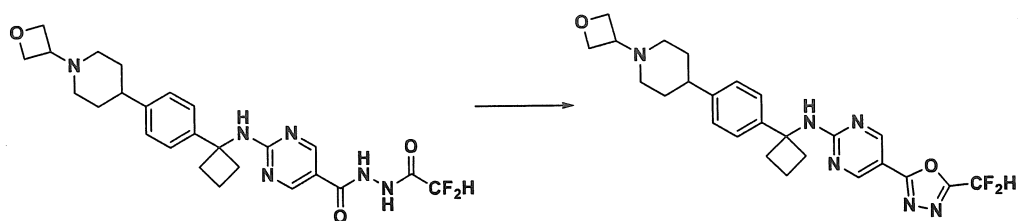
Etyl 2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,276 g, 0,632 mmol) và hydrazin monohydrat (0,615 ml, 12,644 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (4 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng ethanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 74,9%).

Bước 9: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,473 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,088 ml, 0,710 mmol) và trietylamin (0,132 ml, 0,947 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,100 g, 42,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 10: Hợp chất 2023

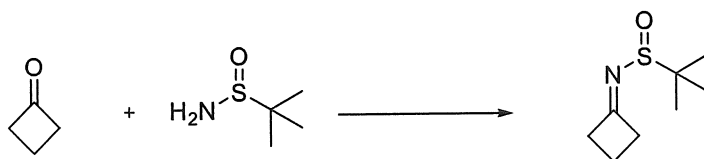


N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide (0,100 g, 0,200 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonfyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,143 g, 0,599 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan, Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 60-100%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 32,2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (brs, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 4H), 3,64 (brs, 1H), 3,01 (brs, 2H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 3H), 2,23 - 1,92 (m, 8H); LRMS (ES) *m/z* 483,3 (*M*⁺ + 1).

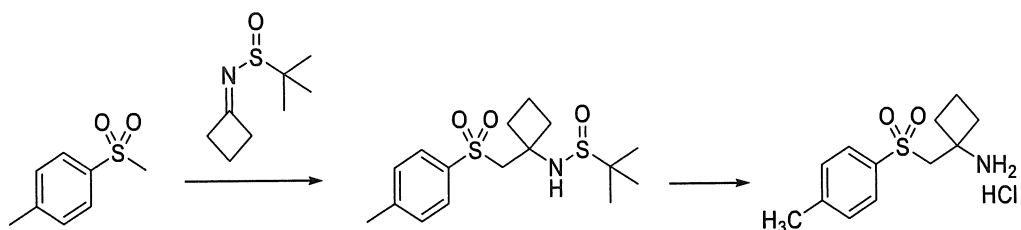
Ví dụ 75, Hợp chất 2026: 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(tosylmethyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N-cyclobutyliden-2-methylpropan-2-sulfonamid



Dung dịch của xyclobutanon (1,613 ml, 21,401 mmol), 2-metylpropan-2-sunfinamit (2,723 g, 22,471 mmol) và titan etoxit (8,974 ml, 42,802 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung amoni clorua (dung dịch 5,00 M trong nước, 17,121 ml, 85,604 mmol, khuấy 5 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-xyclobutyliden-2-metylpropan-2-sunfinamit dưới dạng chất lỏng không màu (2,648 g, 71,4%).

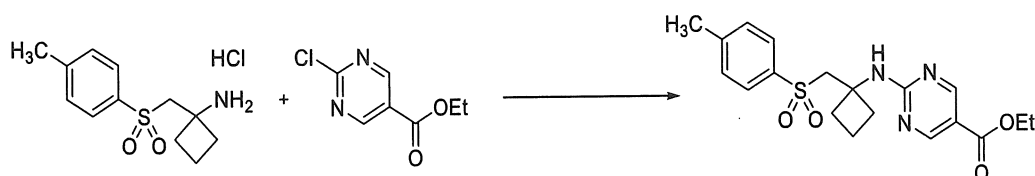
Bước 2: 1-(tosylmetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-metyl-4-(metylsunfonyl)benzen (0,400 g, 2,350 mmol) và butylliti (dung dịch 1,60 M trong hexan, 1,615 ml, 2,585 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được bổ sung ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở cùng nhiệt độ với N-xyclobutyliden-2-metylpropan-2-sunfinamit (0,407 g, 2,350 mmol) và titan etoxit (0,493 ml, 2,350 mmol), được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-90%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong etyl axetat (10 ml) và dung dịch axit clohydric 1 M (15 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung

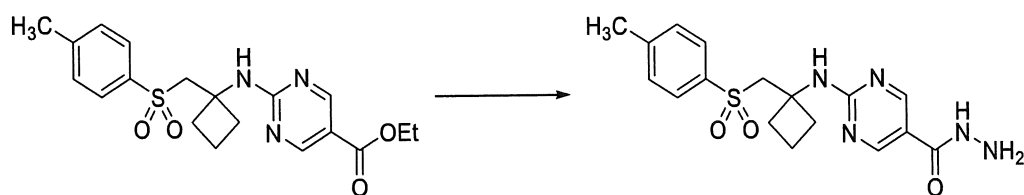
quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(tosylmetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,238 g, 36,7%).

Bước 3: etyl 2-((1-(tosylmetyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



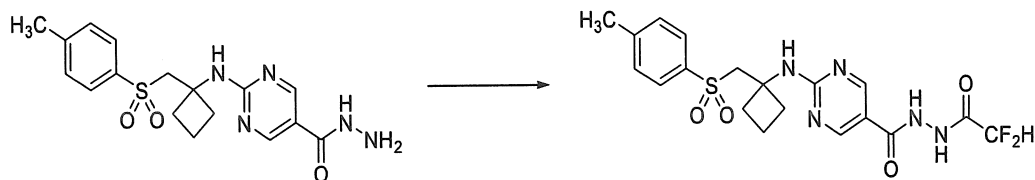
Dung dịch của 1-(tosylmetyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,238 g, 0,863 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,161 g, 0,863 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,376 ml, 2,157 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(tosylmetyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,167 g, 49,7%).

Bước 4: 2-((1-(tosylmetyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



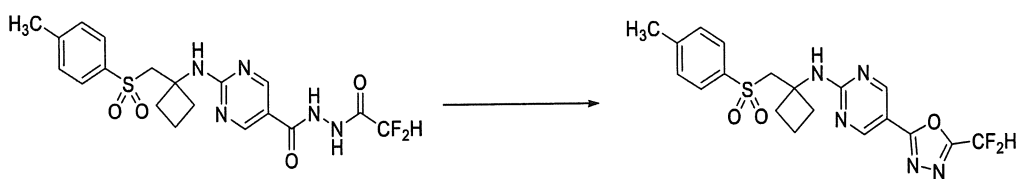
Dung dịch của etyl 2-((1-(tosylmetyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,167 g, 0,429 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,538 ml, 8,576 mmol) trong ethanol (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(tosylmetyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,155 g, 96,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(tosylmetyl)xcyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(tosylmetyl)xcyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,155 g, 0,413 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,051 ml, 0,413 mmol) và trietylamin (0,144 ml, 1,032 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 5-20%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(tosylmetyl)xcyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,162 g, 86,5%).

Bước 6: Hợp chất 2026



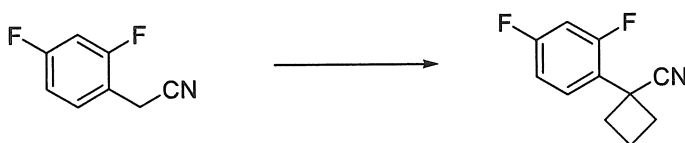
Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(tosylmetyl)xcyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,160 g, 0,353 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,168 g, 0,706 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân

không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(tosylmetyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 71,6%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 2H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,08 (br, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,35 (ddd, $J = 11,0, 10,0, 5,3$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,97 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 436,1 ($\text{M}^+ + 1$).

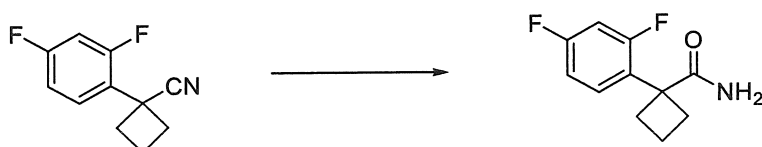
Ví dụ 76: Hợp chất 2027, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



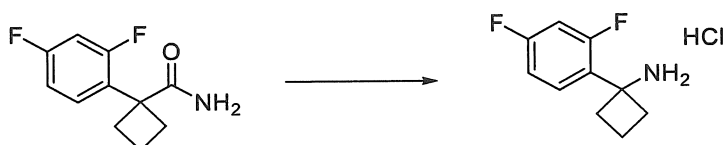
2-(2,4-diflophenyl)axetonitril (5,000 g, 32,652 mmol) được hòa tan ở 0°C với N,N-dimetylformamit (50 ml), natri hydrua (60,00%, 3,265 g, 81,630 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, 1,3-dibromopropan (6,592 g, 32,652 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,860 g, 45,3%).

Bước 2: 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



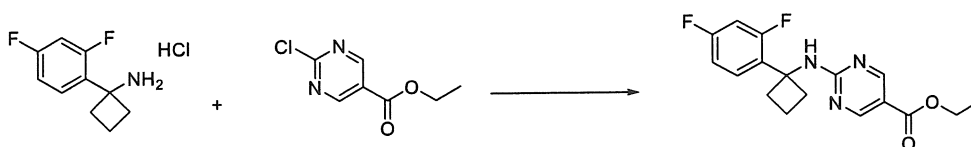
Dung dịch của 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,860 g, 14,803 mmol), natri hydroxit (1,776 g, 44,410 mmol), hydro peroxit (1,511 g, 44,410 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,477 g, 1,480 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,240 g, 103,6%).

Bước 3: 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



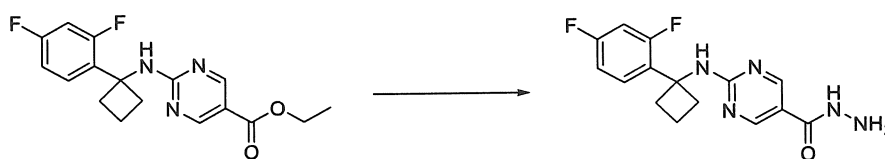
1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,240 g, 15,340 mmol), natri hydroxit (1,841 g, 46,021 mmol) và natri hypoclorua (3,426 g, 46,021 mmol) được hòa tan ở 0°C với 1-butanol (30 ml), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 23,010 ml, 23,010 mmol). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,800 g, 23,7%).

Bước 4: etyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



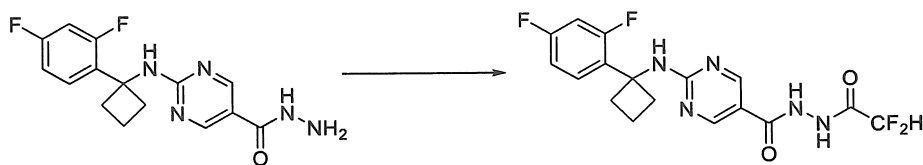
Dung dịch của 1-(2,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,350 g, 1,593 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,297 g, 1,593 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,694 ml, 3,983 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được ethyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,460 g, 86,6%).

Bước 5: 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



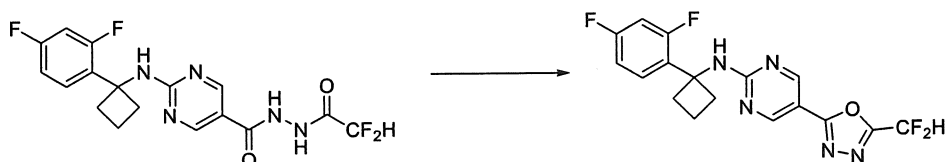
Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,460 g, 1,380 mmol) và hydrazin monohydrat (1,341 ml, 27,599 mmol) trong ethanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,400 g, 90,8%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,626 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,078 ml, 0,626 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,939 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,125 g, 50,2%).

Bước 7: Hợp chất 2027



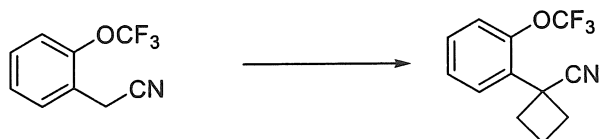
Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,162 g, 0,408 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,146 g, 0,612 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-

(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 71,1%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 2H), 7,65 ~ 7,59 (m, 1H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,5H), 6,86 ~ 6,82 (m, 1H), 6,79 ~ 6,74 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,83 ~ 2,76 (m, 2H), 2,66 ~ 2,59 (m, 2H), 2,27 ~ 2,20 (m, 1H), 1,99 ~ 1,93 (m, 1H);, LRMS (ES) m/z 380,0 ($M^+ + 1$).

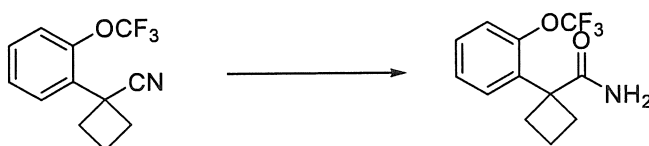
Ví dụ 77: Hợp chất 2028, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



2-(2-(triflometoxy)phenyl)axetonitril (5,000 g, 24,857 mmol) được hòa tan ở 0°C với N,N-dimetylformamit (50 ml), natri hydrua (60,00%, 2,485 g, 62,143 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (5,018 g, 24,857 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (3,170 g, 52,9%).

Bước 2: 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



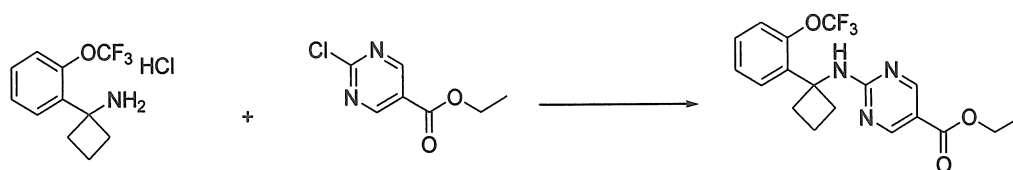
Dung dịch của 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (3,420 g, 14,179 mmol), natri hydroxit (1,701 g, 42,536 mmol), hydro peroxit (1,447 g, 42,536 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,457 g, 1,418 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,980 g, 108,3%).

Bước 3: 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



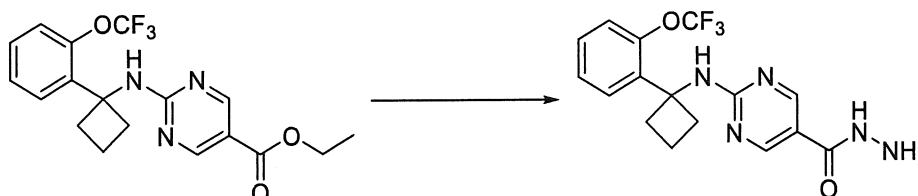
Dung dịch của 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,930 g, 15,160 mmol), natri hydroxit (1,819 g, 45,481 mmol), và natri hypoclorua (3,386 g, 45,481 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 22,740 ml, 22,740 mmol). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,900 g, 22,2%).

Bước 4: etyl 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,350 g, 1,308 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,244 g, 1,308 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,569 ml, 3,269 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,480 g, 96,3%).

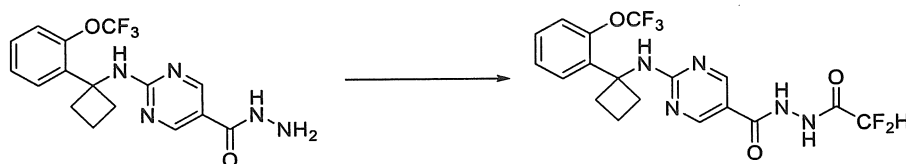
Bước 5: 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,200 g, 0,524 mmol) và hydrazin monohydrat (0,510 ml, 10,489 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(2-

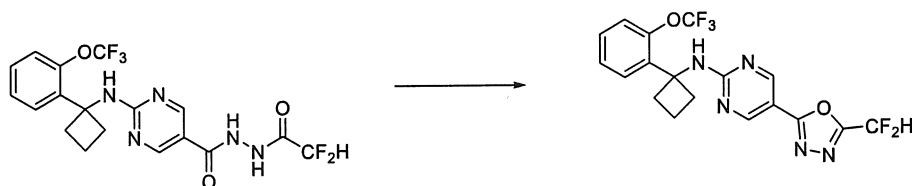
(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,112 g, 58,1%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,544 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,068 ml, 0,544 mmol) và trietylamin (0,114 ml, 0,817 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,112 g, 46,2%).

Bước 7: Hợp chất 2028



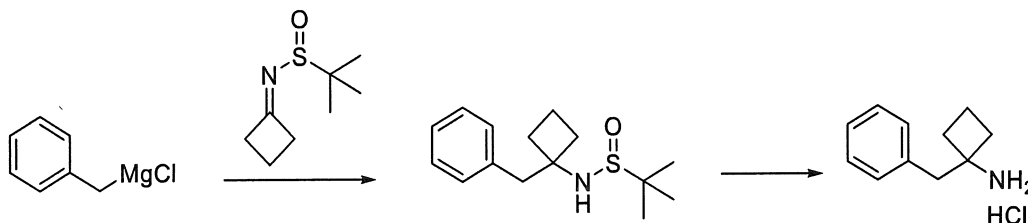
Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,137 g, 0,308 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,110 g, 0,461 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng.

Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 45,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,29 ~ 7,19 (m, 3H), 7,01 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,25H), 6,42 (s, 1H), 2,84 ~ 2,76 (m, 2H), 2,69 ~ 2,63 (m, 2H), 2,33 ~ 2,25 (m, 1H), 1,98 ~ 1,94 (m, 1H),; LRMS (ES) m/z 428,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 78, Hợp chất 2030: N-(1-benzylxyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

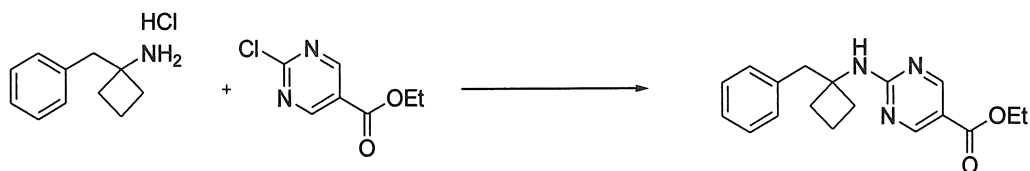
Bước 1: 1-benzylxyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của N-xyclobutyliden-2-metylpropan-2-sunfinamit (0,600 g, 3,463 mmol) và bo triflorua dietyl etherat (0,855 ml, 6,926 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với benzylmagie clorua (dung dịch 2,00 M trong THF, 3,463 ml, 6,926 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 25°C trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong axit clohydric (dung dịch 1,0 M trong

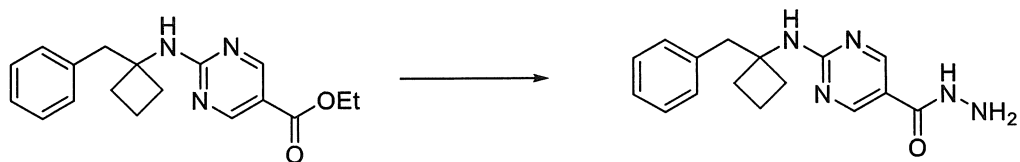
etyl axetat, 3 mmol, 3 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-benzylxyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,212 g, 31,0%).

Bước 2: etyl 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



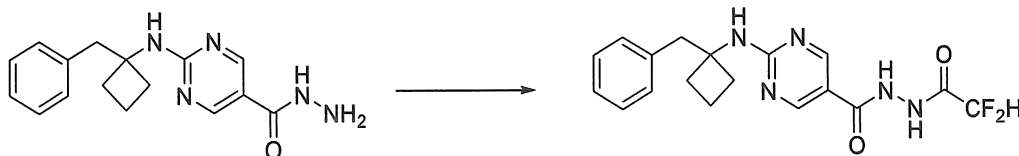
Dung dịch của 1-benzylxyclobutan-1-amin hydroclorua (0,200 g, 1,012 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,189 g, 1,012 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,440 ml, 2,529 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,158 g, 50,2%).

Bước 3: 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



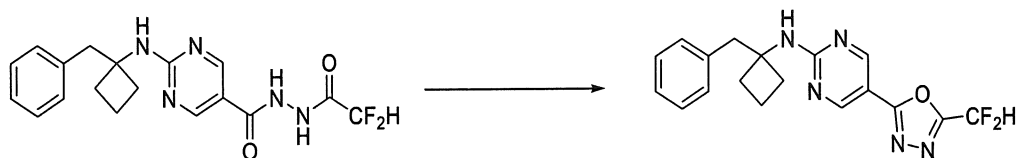
Dung dịch của etyl 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,482 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,605 ml, 9,634 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,140 g, 97,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,504 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,063 ml, 0,504 mmol) và trietylamin (0,141 ml, 1,009 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 5-30%) để thu được 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,115 g, 60,7%).

Bước 5: Hợp chất 2030



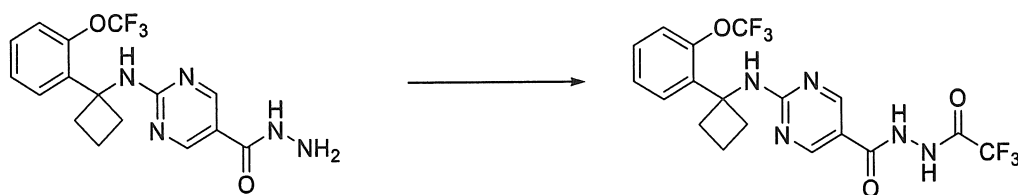
Hỗn hợp của 2-((1-benzylxyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,110 g, 0,293 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,140 g, 0,586 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lốp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô

đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-benzylxyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,054 g, 51,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 2H), 7,05(s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,79 (br, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 1,99 (qdd, J = 16,9, 7,5, 3,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 358,0 ($\text{M}^+ + 1$).

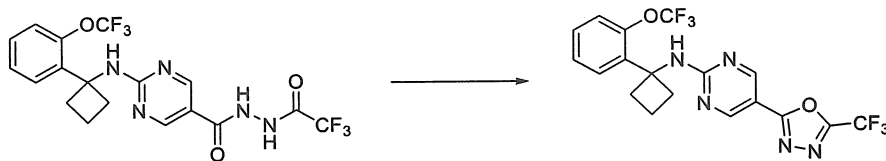
Ví dụ 79: Hợp chất 2033, N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,112 g, 0,305 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,043 ml, 0,305 mmol) và trietylamin (0,064 ml, 0,457 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 70,8%).

Bước 2: Hợp chất 2033

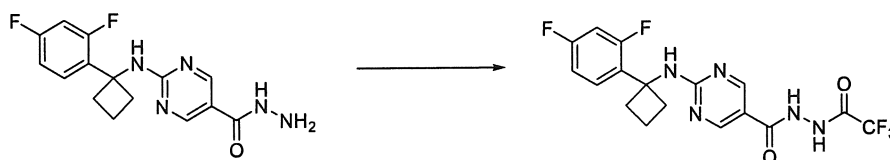


Hỗn hợp của N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,100 g, 0,216 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,077 g, 0,324 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,050 g, 52,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,75 ~ 7,72 (m, 1H), 7,30 ~ 7,18 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 2,84 ~ 2,77 (m, 2H), 2,69 ~ 2,63 (m, 2H), 2,32 ~ 2,25 (m, 1H), 1,99 ~ 1,92 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 447,0 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 80: Hợp chất 2034, N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

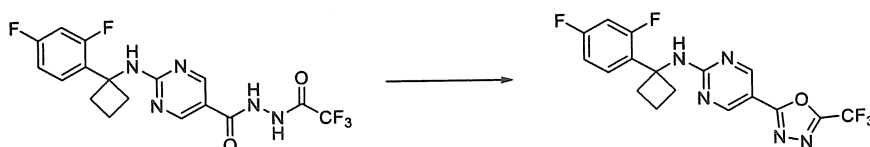
Bước 1: 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,125 g, 0,391 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,055 ml, 0,391 mmol) và trietylamin (0,082 ml, 0,587 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt

độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 18,5%).

Bước 2: Hợp chất 2034

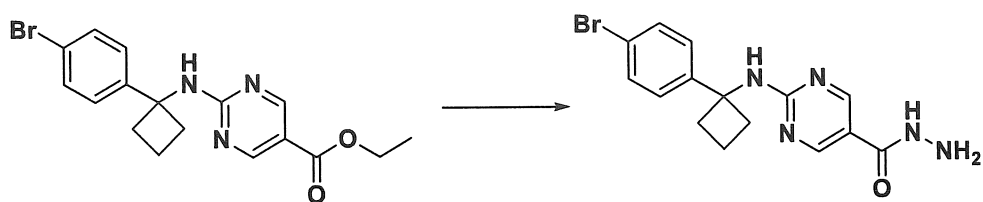


Hỗn hợp của 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,030 g, 0,072 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,026 g, 0,108 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,018 g, 62,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 2H), 7,65 ~ 7,54 (m, 1H), 7,02 ~ 6,82 (m, 1H), 6,79 ~ 6,73 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,83 ~ 2,76 (m, 2H), 2,66 ~ 2,59 (m, 2H), 2,27 ~ 2,19 (m, 1H), 2,00 ~ 1,92 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 398,1 ($\text{M}^+ + 1$).

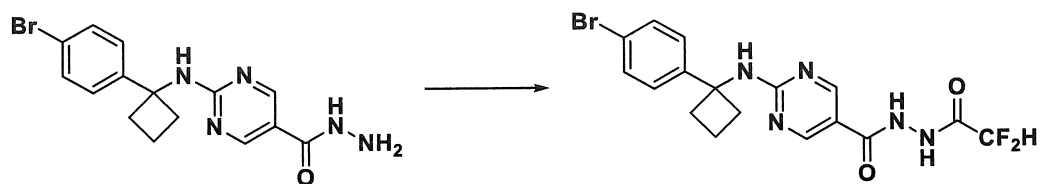
Ví dụ 81: Hợp chất 2035, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



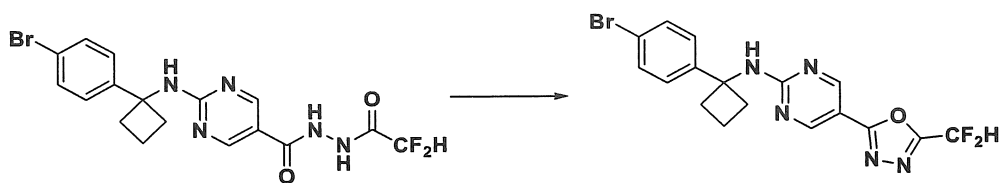
Etyl 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,700 g, 1,860 mmol) và hydrazin monohydrat (1,808 ml, 37,209 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,700 g, 103,9%).

Bước 2: 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



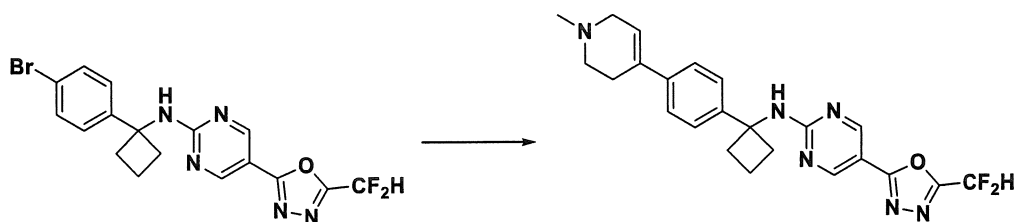
Dung dịch của 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,700 g, 1,932 mmol) và trietylamin (0,808 ml, 5,797 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,360 ml, 2,899 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10 ml) và diclometan (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,736 g, 86,5%).

Bước 3: N-(1-(4-bromophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin



2-((1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)amino)-N'-(2,2-difluoroacetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,736 g, 1,672 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,195 g, 5,015 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,523 g, 74,1%).

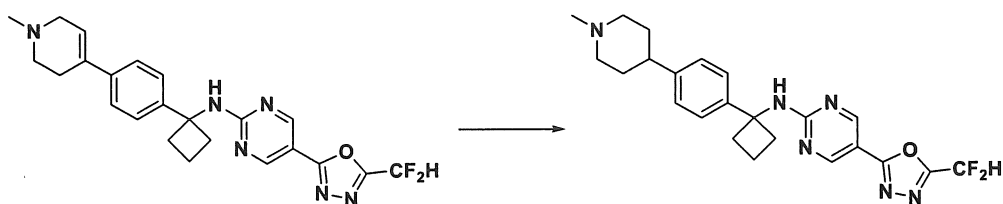
Bước 4: 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin



N-(1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,100 g, 0,237 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (0,063 g, 0,284 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl₂, 0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,231 g, 0,711 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được

chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu (0,068 g, 65,5%).

Bước 5: Hợp chất 2035

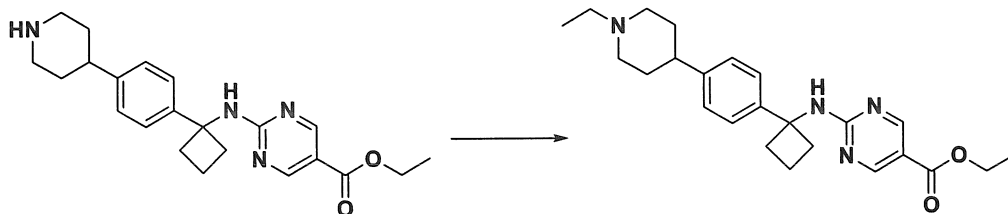


5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin (0,068 g, 0,155 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml)/tetrahydrofuran (1 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, 10%-Pd/C (10 mg) được thêm từ từ vào dung dịch ở cùng nhiệt độ, được khuấy bổ sung ở 40°C dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 48 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,009 g, 13,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (brs, 2H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,30 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,64 - 2,59 (m, 6H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 441,2 ($\text{M}^+ + 1$).

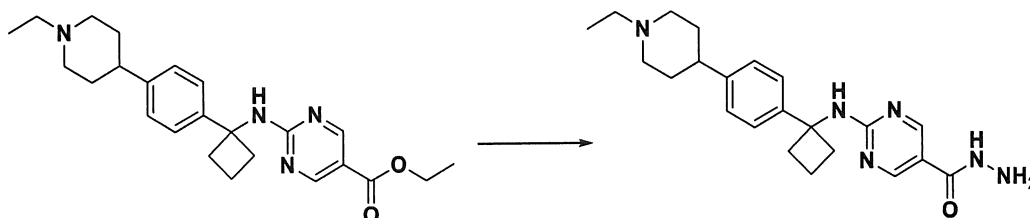
Ví dụ 82: Hợp chất 2036, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-etylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: Etyl 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của etyl 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,300 g, 0,788 mmol) và axetandehit (0,066 ml, 1,183 mmol) trong diclometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxymborohydrua (0,334 g, 1,577 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-20%) để thu được etyl 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,190 g, 59,0%).

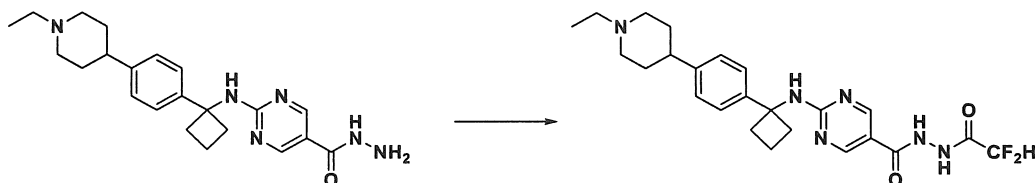
Bước 2: 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,190 g, 0,465 mmol) và hydrazin monohydrat (0,452 ml, 9,301 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc,

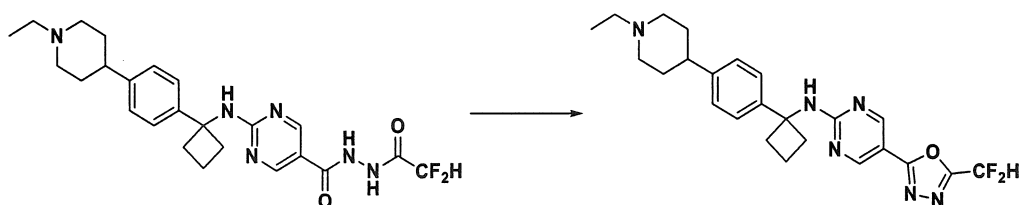
được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 60,0%).

Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,110 g, 0,279 mmol) và triethylamin (0,078 ml, 0,558 mmol) trong diclometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,035 ml, 0,279 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etanol/diclometan = 0-20%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 98,7%).

Bước 4: Hợp chất 2036



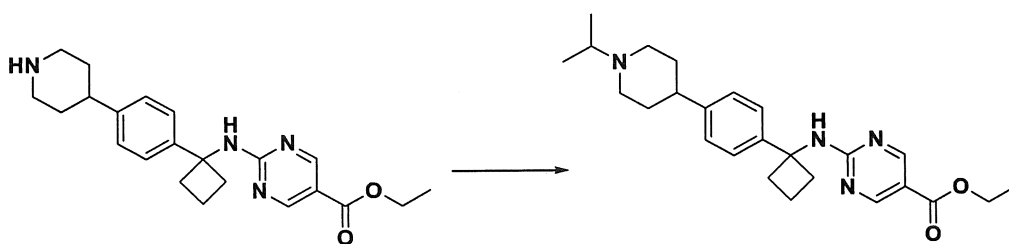
N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (10,000 g, 21,162 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 15,129 g,

63,487 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-etylpiiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,007 g, 0,1%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,61 (brs, 1H), 3,74 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 5H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 2H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) *m/z* 455,5 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 83: Hợp chất 2037, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-isopropylpiiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

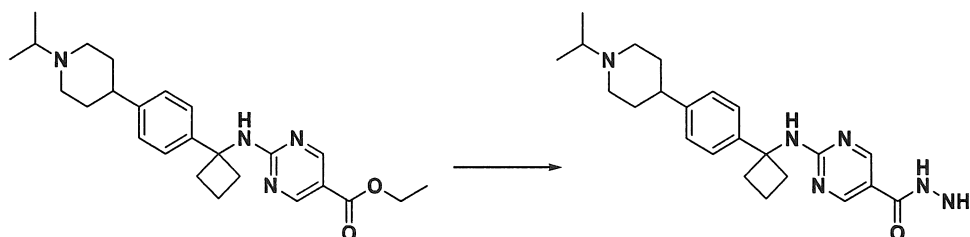
Bước 1: Etyl 2-((1-(4-(1-isopropylpiiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của etyl 2-((1-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,300 g, 0,788 mmol), 2-iodopropan (0,087 ml, 0,867 mmol) và kali cacbonat (0,163 g, 1,183 mmol) trong axetonitril (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc

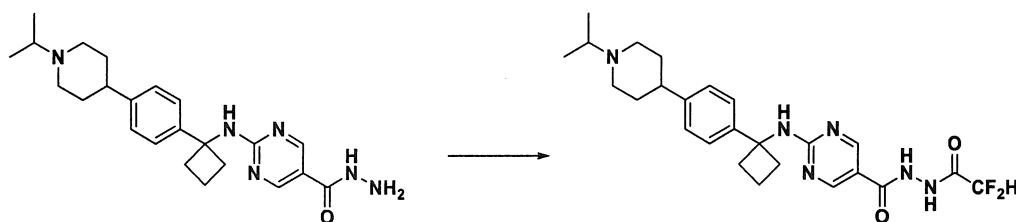
ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 0-20%) để thu được ethyl 2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,185 g, 55,5%).

Bước 2: 2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Ethyl 2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,185 g, 0,438 mmol) và hydrazin monohydrat (0,426 ml, 8,756 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (4 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,096 g, 53,7%).

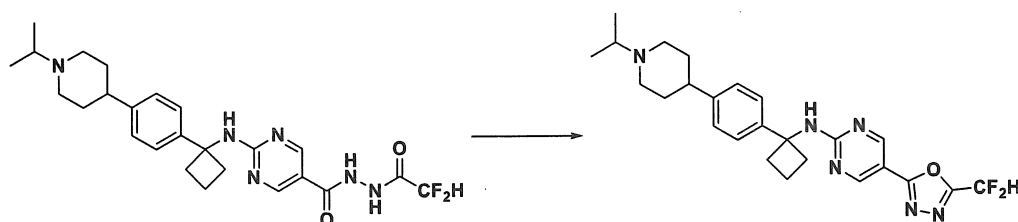
Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,096 g, 0,235 mmol) và triethylamin (0,066 ml, 0,470 mmol) trong diclometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,029 ml, 0,235 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt

độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethanol/diclometan = 0-20%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 96,2%).

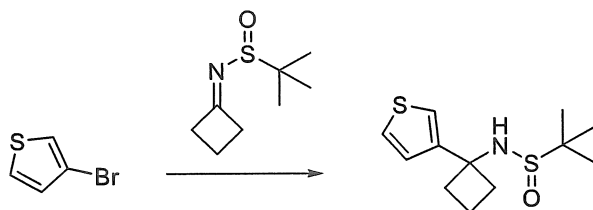
Bước 4: Hợp chất 2037



N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,500 g, 1,028 mmol) và 1-metoxy-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,735 g, 3,083 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,016 g, 3,3%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,59 - 3,55 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,75 - 2,72 (m, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 4H), 2,20 - 2,19 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 469,5 ($\text{M}^+ + 1$).

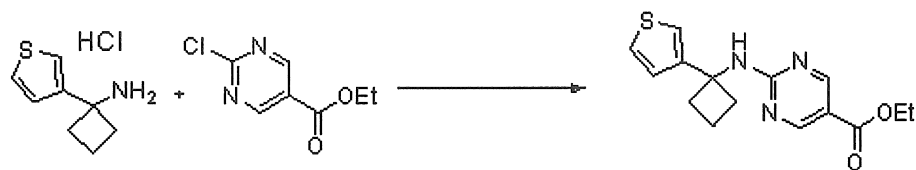
Ví dụ 84, Hợp chất 2038: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-metyl-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)propan-2-sunfinamit

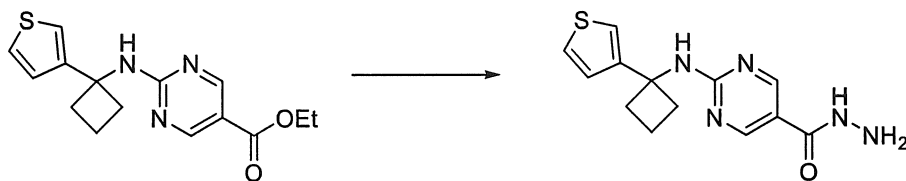
3-bromothiophen (0,460 ml, 4,907 mmol) và butylliti (dung dịch 1,60 M trong hexan, 3,067 ml, 4,907 mmol) được thêm vào tetrahydrofuran (5 ml) ở -78°C , và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, N-xyclobutyliden-2-metylpropan-2-sunfinamit (0,425 g, 2,454 mmol) và bo triflorua dietyl etherat (0,303 ml, 2,454 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được 2-metyl-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)propan-2-sunfinamit dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt (0,256 g, 20,3%).

Bước 2: 1-(thiophen-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua

Dung dịch của 2-metyl-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)propan-2-sunfinamit (0,263 g, 1,022 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat, 2,043 ml, 2,043 mmol) trong etyl axetat (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 1-(thiophen-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (0,122 g, 62,9%).

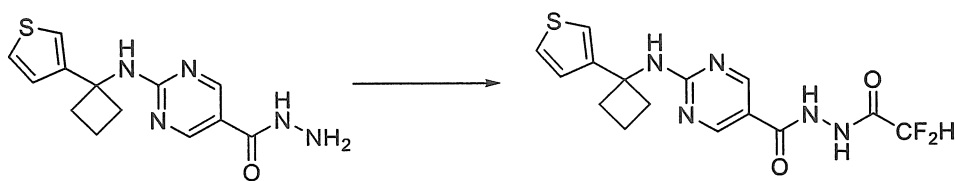
Bước 3: ethyl 2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch của 1-(thiophen-3-yl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,100 g, 0,653 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,122 g, 0,653 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,227 ml, 1,305 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được ethyl 2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat as pale brown solid (0,044 g, 22,2%).

Bước 4: 2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

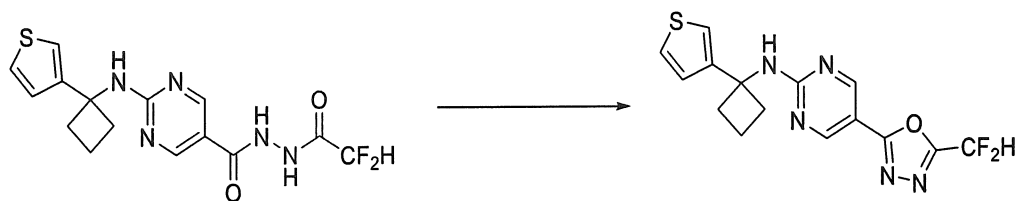
Dung dịch của ethyl 2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,050 g, 0,165 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,207 ml, 3,296 mmol) trong ethanol (3 ml) được khuấy ở 120°C trong 4 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,042 g, 88,1%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(thiophen-3-yl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,042 g, 0,145 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,018 ml, 0,145 mmol) và trietylamin (0,051 ml, 0,363 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-20%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-3-yl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,051 g, 95,6%).

Bước 6: Hợp chất 2038

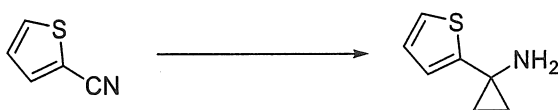


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-3-yl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,051 g, 0,139 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,066 g, 0,278 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (4 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (4 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được 5-(5-(difloametyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-3-yl)xylobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,032 g, 66,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,96 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,35 (br, 1H), 2,81 – 2,64 (m, 4H), 2,20 – 2,02 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 350,3 ($\text{M}^+ + 1$).

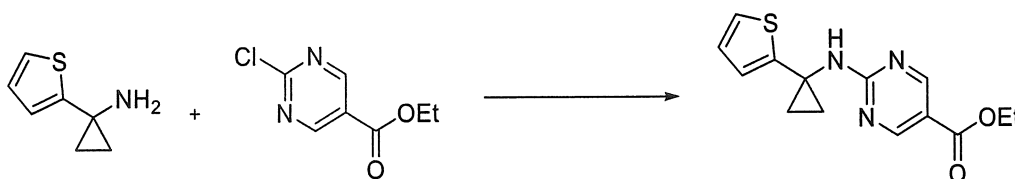
Ví dụ 85, Hợp chất 2040: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(thiophen-2-yl)xyclopropan-1-amin



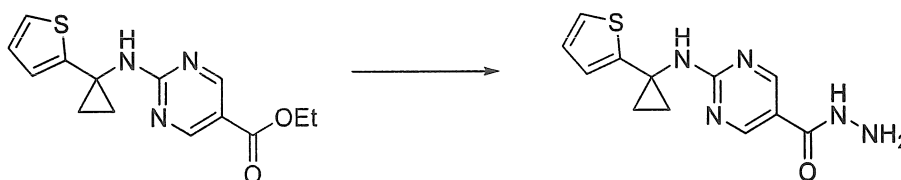
Dung dịch của thiophen-2-cacbonitril (1,709 ml, 18,323 mmol), titan etoxit (4,994 ml, 23,820 mmol) và etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M, 42,144 ml, 42,144 mmol) trong 2-metoxi-2-metylpropan (MTBE, 100 ml) được bổ sung ở -10°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bo triflorua dietyl etherat (4,523 ml, 36,647 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong nước, 54,970 ml, 54,970 mmol) và khuấy trong 5 phút. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 1-(thiophen-2-yl)xyclopropan-1-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,240 g, 9,4%).

Bước 2: etyl 2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



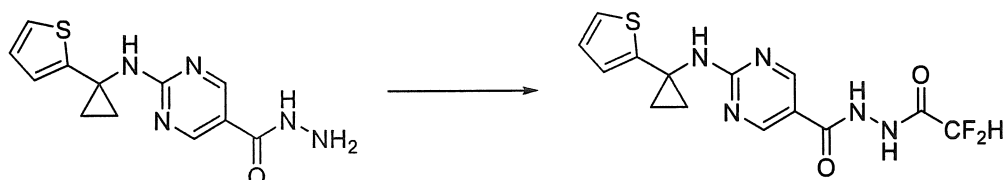
Dung dịch của 1-(thiophen-2-yl)xyclopropan-1-amin (0,100 g, 0,718 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,134 g, 0,718 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,250 ml, 1,437 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được ethyl 2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,052 g, 19,8%).

Bước 3: 2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của ethyl 2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,050 g, 0,173 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,217 ml, 3,456 mmol) trong ethanol (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,044 g, 91,6%, chất rắn màu vàng nhạt).

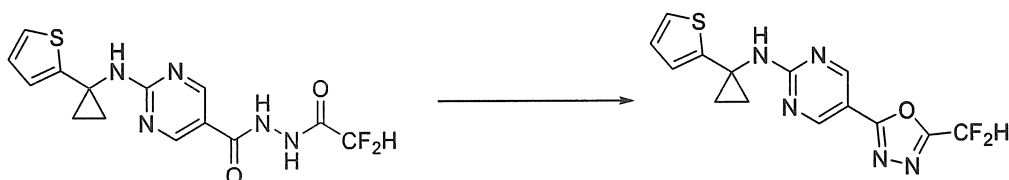
Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,044 g, 0,160 mmol), trietylamin (0,045 ml, 0,320 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,020 ml, 0,160 mmol) trong diclometan (3 ml) được chuẩn

bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-20%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,055 g, 97,4%).

Bước 5: Hợp chất 2040

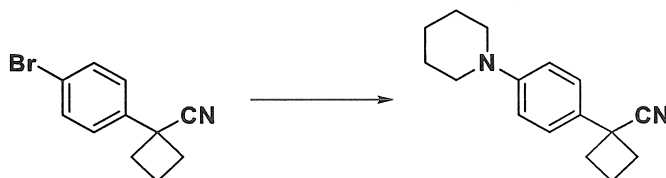


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,055 g, 0,156 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,311 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclorometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,027 g, 51,7%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (tt, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 2H), 6,91 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,47 (br, 1H), 1,51 – 1,41 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 336,0 ($\text{M}^+ + 1$).

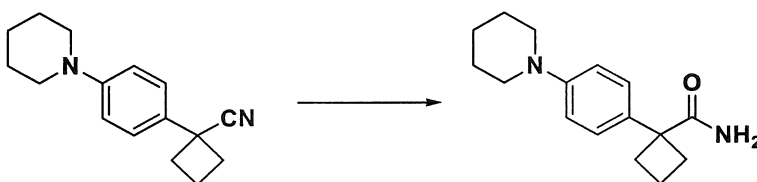
Ví dụ 86: Hợp chất 2041, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xylobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xylobutan-1-cacbonitril



1-(4-bromophenyl)xylobutan-1-cacbonitril (0,500 g, 2,118 mmol), piperidin (0,251 ml, 2,541 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,097 g, 0,106 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos, 0,101 g, 0,212 mmol) và natri tert-butoxit (0,407 g, 4,235 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (4 ml), được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xylobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu màu nâu (0,445 g, 87,4%).

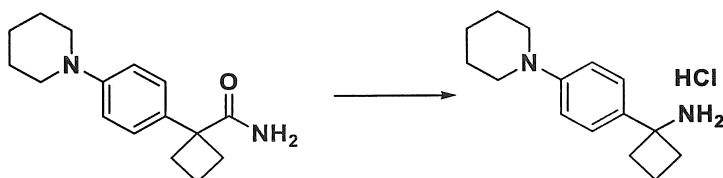
Bước 2: 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xylobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xylobutan-1-cacbonitril (0,445 g, 1,851 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 0,617 ml, 1,851 mmol), hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 0,567 ml, 5,554 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,006 g, 0,019 mmol) trong metanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung

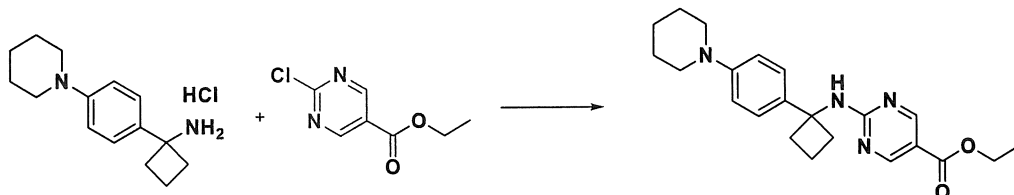
môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,168 g, 35,1%).

Bước 3: 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,168 g, 0,650 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 11,00%, 0,511 ml, 0,910 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 0,607 ml, 1,821 mmol) trong 1-butanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,163 ml, 0,650 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (0,102 g, 58,8%).

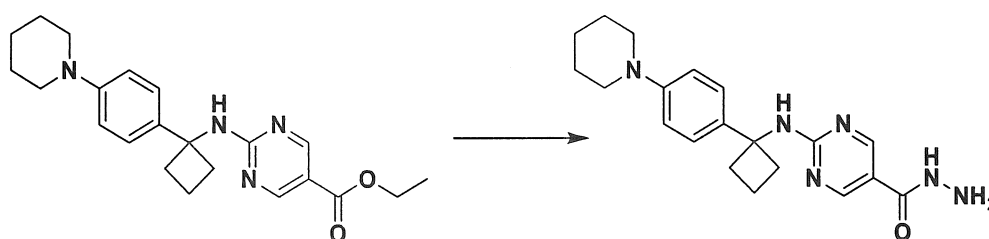
Bước 4: Ethyl 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,102 g, 0,382 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,086 g, 0,459 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,200 ml, 1,147 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-

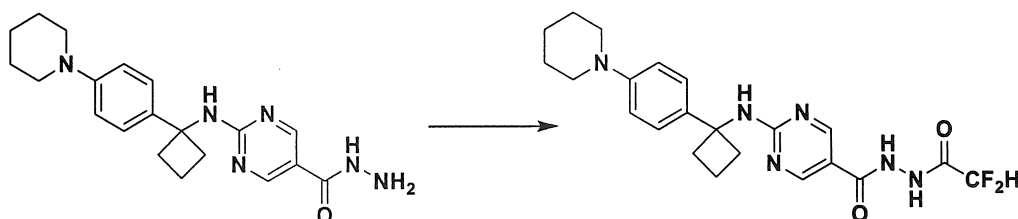
dioxan (4 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được etyl 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,041 g, 28,2%).

Bước 5: 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



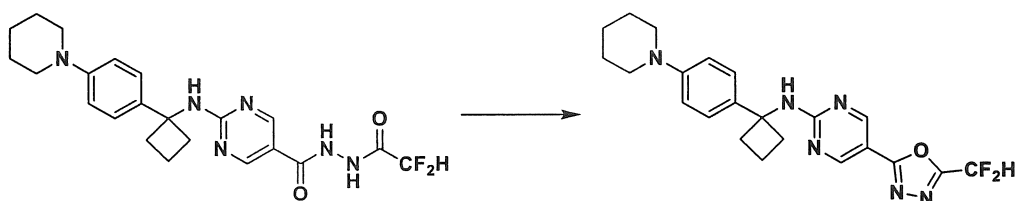
Etyl 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,039 g, 0,102 mmol) và hydrazin monohydrat (0,100 ml, 2,050 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etanol (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,039 g, 103,8%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,039 g, 0,106 mmol) và trietylamin (0,044 ml, 0,319 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,019 g, 0,106 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,045 g, 95,1%, dầu màu vàng).

Bước 7: Hợp chất 2041

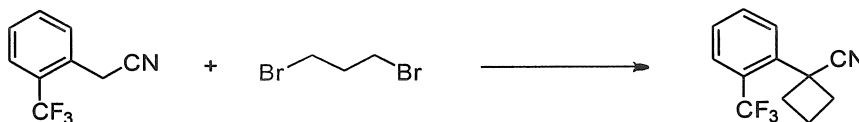


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,039 g, 0,088 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,063 g, 0,263 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,004 g, 9,6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 3,18 (brs, 4H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 6H); LRMS (ES) *m/z* 427,4 (*M*⁺ + 1).

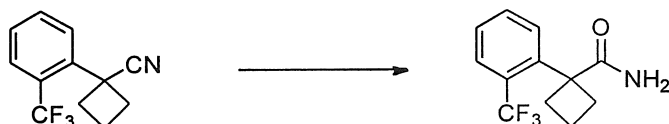
Ví dụ 87: Hợp chất 2042, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)phenyl)xcyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2-(Triflometyl)phenyl)xcyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (1,852 g, 10,000 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,880 g, 22,000 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (2,019 g, 10,000 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 1-(2-(triflometyl)phenyl)xcyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (0,542 g, 24,1%).

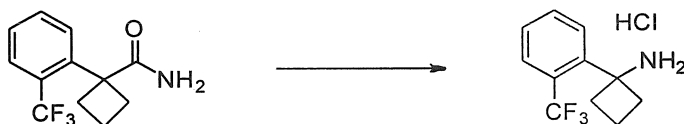
Bước 2: 1-(2-(Triflometyl)phenyl)xcyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(2-(triflometyl)phenyl)xcyclobutan-1-cacbonitril (0,542 g, 2,407 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 0,802 ml, 2,407 mmol), hydro peroxit (dung dịch 30,00% trong nước, 0,738 ml, 7,221 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,008 g, 0,024 mmol) trong metanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂,

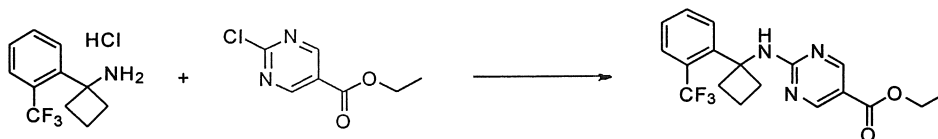
cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được 1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,288 g, 49,1%).

Bước 3: 1-(2-(Triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (0,288 g, 1,182 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 10,00% trong nước, 1,018 ml, 1,655 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 1,103 ml, 3,310 mmol) trong 1-butanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,443 ml, 1,773 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 33,6%).

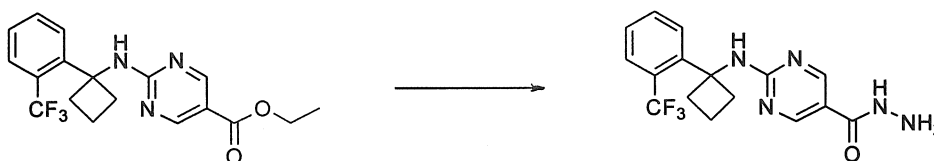
Bước 4: Etyl 2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(2-(Triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,100 g, 0,397 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,082 g, 0,437 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,192 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (3 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

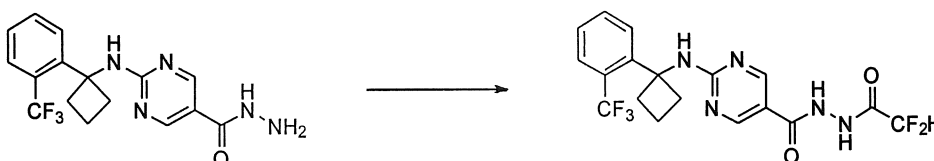
natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, được rửa bằng ethyl axetat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được ethyl 2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,107 g, 73,4%).

Bước 5: 2-((1-(2-(Triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Ethyl 2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,107 g, 0,291 mmol) và hydrazin monohydrat (0,283 ml, 5,830 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,102 g, 99,6%, chất rắn màu trắng).

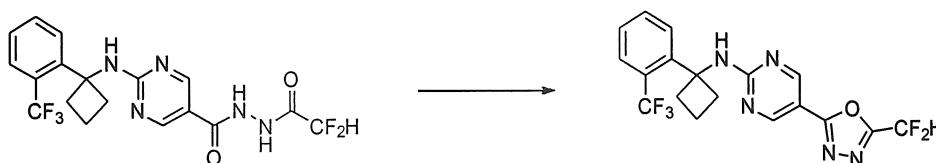
Bước 6: N'-(2,2-Difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,102 g, 0,290 mmol), trietylamin (0,081 ml, 0,581 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,036 ml, 0,290 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,029 g, 23,4%).

Bước 7: Hợp chất 2042

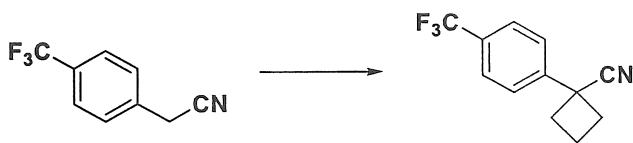


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,029 g, 0,068 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,024 g, 0,102 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (1 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng dầu không màu (0,008 g, 28,6%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 2H, $J = 12,0$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,55 (td, 1H, $J = 7,7, 0,7$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,88 (t, 1H, $J = 51,7$ Hz), 6,51 (s, 1H), 2,89 – 2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,73 (m, 2H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 412,3 ($\text{M}^+ + 1$).

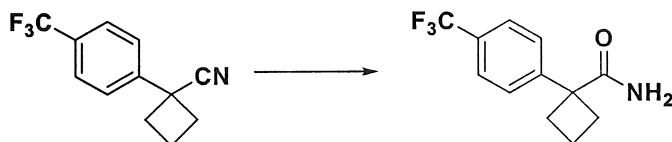
Ví dụ 88: Hợp chất 2043, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



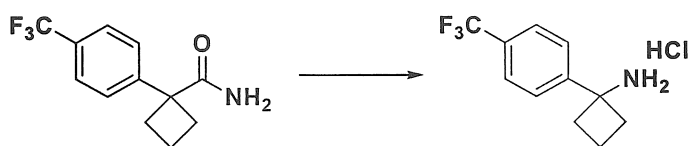
Dung dịch của 2-(4-(trifluorometyl)phenyl)axetonitril (3,000 g, 16,203 mmol) và natri hydrua (60,00%, 1,426 g, 35,647 mmol) trong N,N- dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở 0°C trong 5 phút, và được trộn với 1,3-dibromopropan (1,645 ml, 16,203 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung nước (10 ml, khuấy 10 phút), được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(4-(trifluorometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (2,430 g, 66,6%).

Bước 2: 1-(4-(trifluorometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



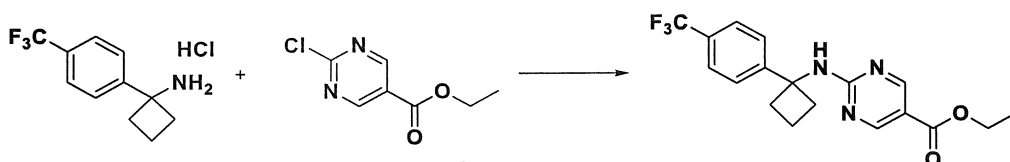
Dung dịch của 1-(4-(trifluorometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (2,430 g, 10,790 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 3,597 ml, 10,790 mmol), hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 3,306 ml, 32,370 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,035 g, 0,108 mmol) trong metanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,680 g, 102,1%, dầu không màu).

Bước 3: 1-(4-(trifluorometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



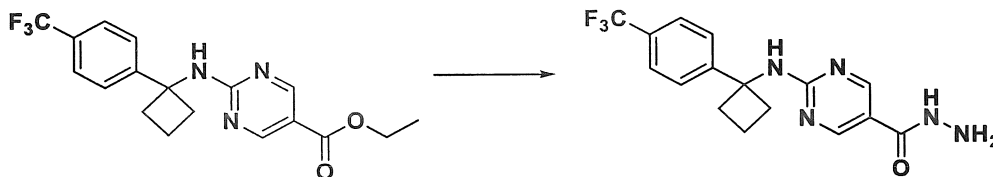
Dung dịch của 1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (2,680 g, 11,018 mmol), natri hypoclorua (11,00%, 10,439 g, 15,426 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 10,284 ml, 30,851 mmol) và trong 1-butanol (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 2,755 ml, 11,018 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,260 g, 45,4%).

Bước 4: Etyl 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



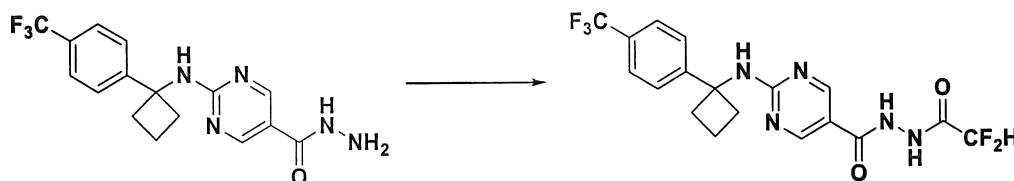
1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,700 g, 2,781 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,571 g, 3,059 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,453 ml, 8,344 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etanol (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được etyl 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,557 g, 54,8%).

Bước 5: 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



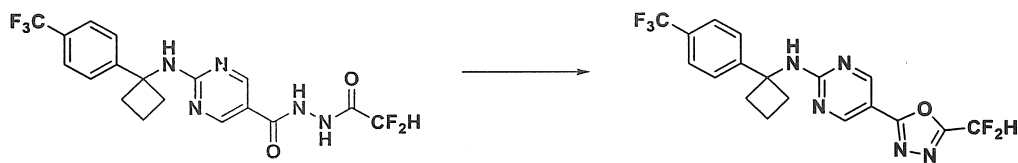
Etyl 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,557 g, 1,525 mmol) và hydrazin monohydrat (1,482 ml, 30,490 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,456 g, 85,1%).

Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,569 mmol) và trietylamin (0,159 ml, 1,139 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,071 ml, 0,569 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với diclometan (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,240 g, 98,2%).

Bước 7: Hợp chất 2043

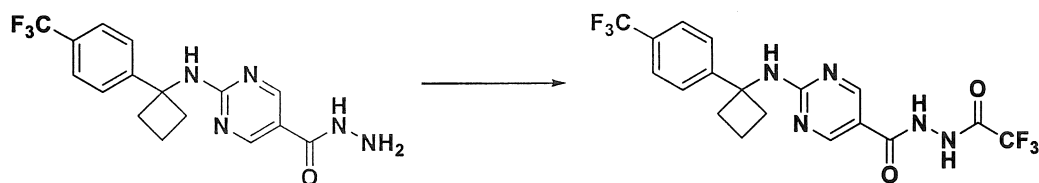


N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide (0,240 g, 0,559 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,400 g, 1,677 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 16,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 412,1 (*M*⁺ + 1).

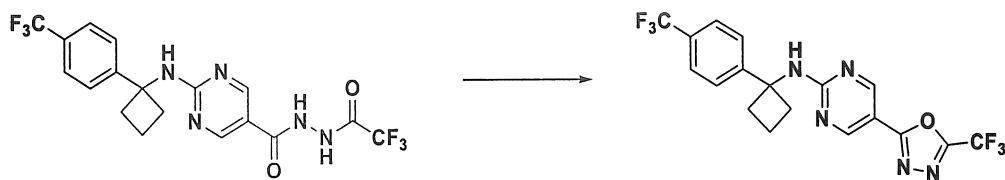
Ví dụ 89: Hợp chất 2044, 5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: N'-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-((1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide



Dung dịch của 2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,569 mmol) và trietylamin (0,159 ml, 1,139 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,080 ml, 0,569 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với diclometan (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclometan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,097 g, 38,1%).

Bước 2: Hợp chất 2044

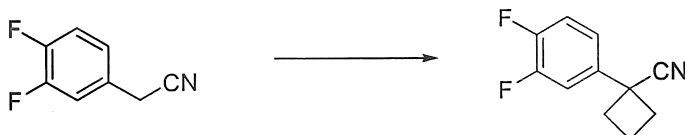


N'-(2,2,2-trifloaxetyl)-2-((1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,097 g, 0,217 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,155 g, 0,651 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở cùng nhiệt độ dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,009 g, 9,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 430,3 (M⁺ + 1).

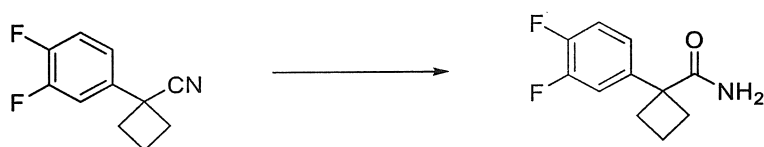
Ví dụ 90: Hợp chất 2045, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(3,4-diflophenyl)axetonitril (7,730 g, 50,480 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 5,047 g, 126,200 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (10,191 g, 50,480 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng dầu không màu (5,100 g, 52,3%).

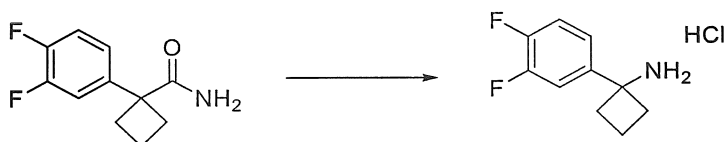
Bước 2: 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (5,100 g, 26,398 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H₂O, 26,398 ml, 79,193 mmol), hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 8,089 ml, 79,193 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,851 g, 2,640 mmol) trong metanol (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc

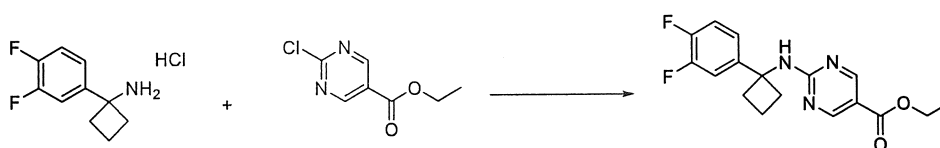
ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,200 g, 57,4%).

Bước 3: 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (3,200 g, 15,151 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M trong H_2O , 15,151 ml, 45,452 mmol), natri hypoclorua (1,692 g, 22,726 mmol) trong 1-butanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 15,151 ml, 15,151 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,000 g, 30,0%).

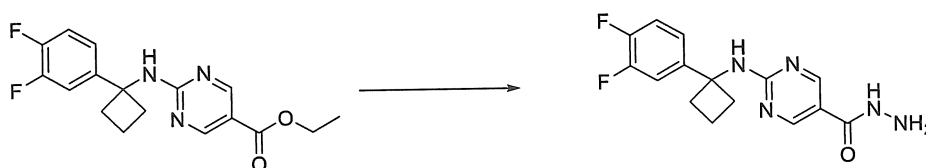
Bước 4: etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(3,4-diflophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (1,000 g, 4,552 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,849 g, 4,552 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,982 ml, 11,381 mmol) được trộn ở 80°C 1,4-dioxan (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa,

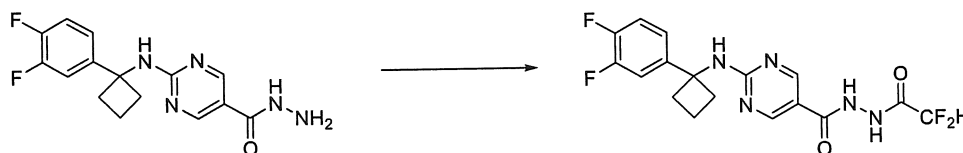
được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 79,1%).

Bước 5: 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,200 g, 3,600 mmol) và hydrazin monohydrat (3,499 ml, 71,999 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) để thu được 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,740 g, 64,4%).

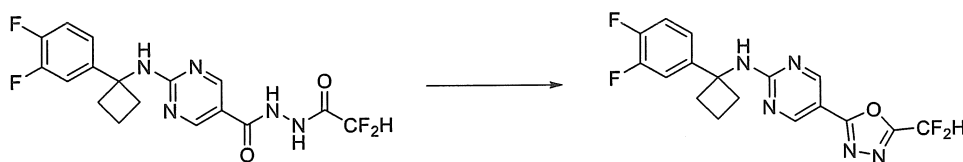
Bước 6: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,720 g, 2,255 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,280 ml, 2,255 mmol) và trietylamin (0,471 ml, 3,382 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được

rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,660 g, 73,7%).

Bước 7: Hợp chất 2045

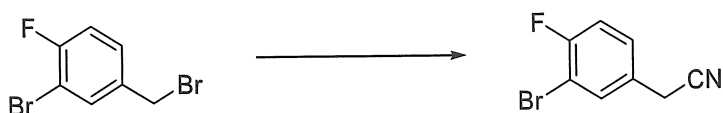


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,700 g, 1,762 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,630 g, 2,643 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,520 g, 77,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 7,75 ~ 7,31 (m, 1H), 7,25 ~ 7,21 (m, 1H), 7,15 ~ 7,08 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,35 (s, 1H), 2,74 ~ 2,67 (m, 2H), 2,61 ~ 2,54 (m, 2H), 2,22 ~ 2,17 (m, 1H), 2,05 ~ 2,00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380,1 (M⁺ + 1).

Ví dụ 91, Hợp chất 2046: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-(3-bromo-4-flophenyl)axetonitril



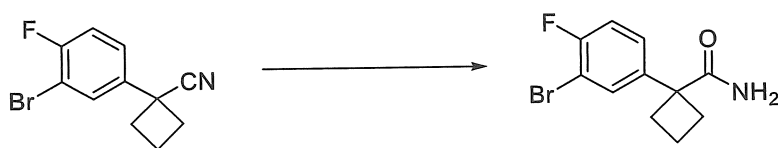
Dung dịch của 2-bromo-4-(bromometyl)-1-flobenzen (20,000 g, 74,649 mmol), kali xyanua (14,583 g, 223,947 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (2,406 g, 7,465 mmol) trong diclometan (80 ml)/nước (80 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 2-(3-bromo-4-flophenyl)axetonitril dưới dạng chất lỏng không màu (14,200 g, 88,9%).

Bước 2: 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril



Dung dịch của 2-(3-bromo-4-flophenyl)axetonitril (10,000 g, 46,720 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 4,671 g, 116,801 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1,3-dibromopropan (4,764 ml, 46,720 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril dưới dạng chất lỏng không màu (6,958 g, 58,6%).

Bước 3: 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



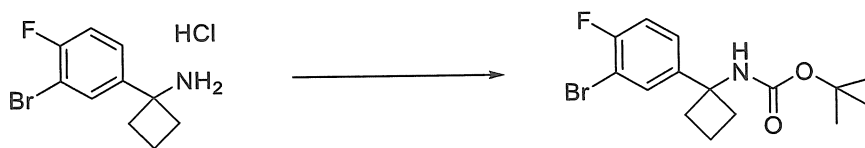
Dung dịch của 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (6,200 g, 24,400 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 2,033 ml, 6,100 mmol), hydro peroxit (30,00%, 8,300 g, 73,200 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,393 g, 1,220 mmol) trong metanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 30-80%) để thu được 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (6,421 g, 96,7%).

Bước 4: 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



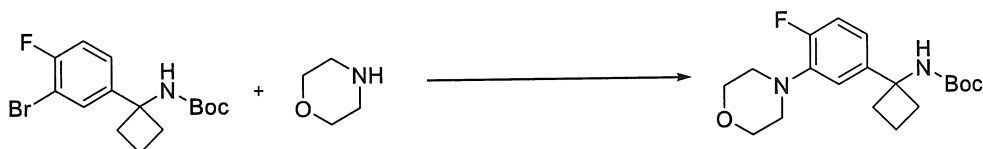
Dung dịch của 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (7,420 g, 27,267 mmol), natri hypoclorua (9,78%, 29,055 g, 38,174 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 25,450 ml, 76,349 mmol) trong 1-butanol (60 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với axit clohydric (7,531 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (5,284 g, 69,1%).

Bước 5: tert-butyl (1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl)cacamat



Dung dịch của 1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (2,500 g, 8,910 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,104 ml, 17,821 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với di-tert-butyl dicacbonat (2,139 g, 9,801 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được tert-butyl (1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl)cacbammat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,355 g, 44,2%).

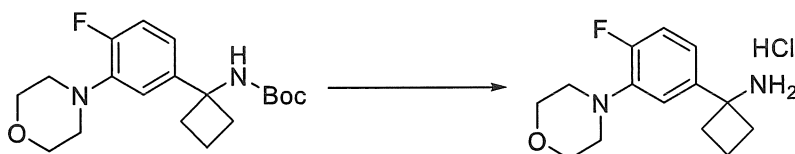
Bước 6: tert-butyl (1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)cacbammat



Hỗn hợp của tert-butyl (1-(3-bromo-4-flophenyl)xyclobutyl)cacbammat (0,300 g, 0,872 mmol), morpholin (0,226 ml, 2,615 mmol), xesi cacbonat (0,852 g, 2,615 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,040 g, 0,044 mmol) và 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos, 0,042 g, 0,087 mmol) trong toluen (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh để kết thúc phản ứng, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl (1-(4-flo-3-

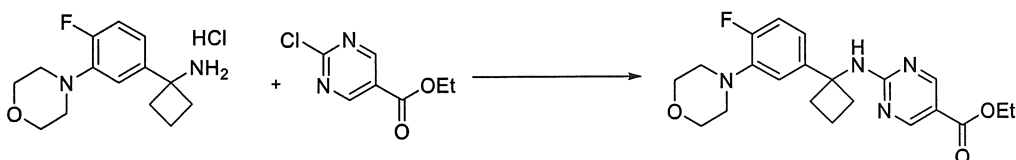
morpholinophenyl)xyclobutyl)cacbamát dưới dạng chất rắn màu nâu (0,220 g, 72,0%).

Bước 7: 1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



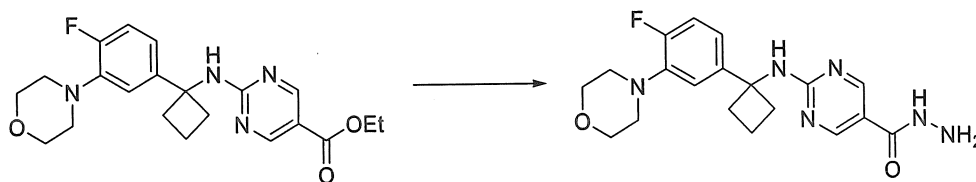
Dung dịch của tert-butyl (1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)cacbamát (0,220 g, 0,628 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat, 1,883 ml, 1,883 mmol) trong metanol (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (0,180 g, 100,0%).

Bước 8: etyl 2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



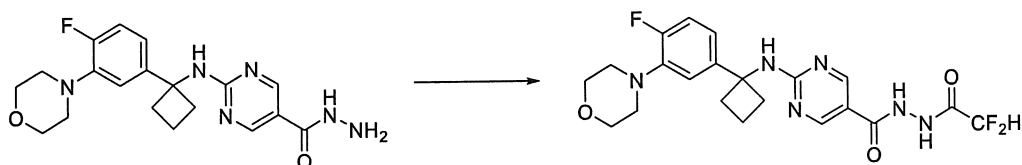
Dung dịch của 1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (0,190 g, 0,663 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,124 g, 0,663 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,288 ml, 1,656 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được etyl 2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,123 g, 46,4%).

Bước 9: 2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của etyl 2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,123 g, 0,307 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,386 ml, 6,143 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,108 g, 91,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 10: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,108 g, 0,279 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,035 ml, 0,279 mmol) và trietylamin (0,097 ml, 0,699 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0-30%) để thu được

N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-flo-3-

morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,107 g, 82,7%).

Bước 11: Hợp chất 2046

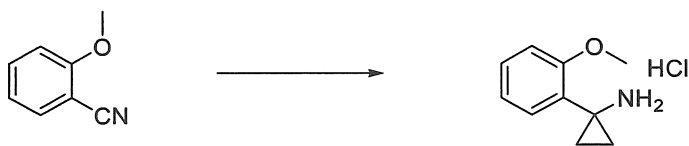


Hỗn hợp của N'-(2,2-difluoroethyl)-2-((1-(4-fluoro-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,215 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,054 g, 0,226 mmol) trong tetrahydrofuran (3,5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit, Lọc hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-fluoro-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng bột màu trắng (0,066 g, 68,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,43 (br, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,12 – 3,07 (m, 2H), 2,71 (tdd, *J* = 8,0, 6,3, 4,2 Hz, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,98 (tdd, *J* = 10,0, 6,9, 3,8 Hz, 1H); LRMS (ES) *m/z* 445,3 (M⁺ + 1).

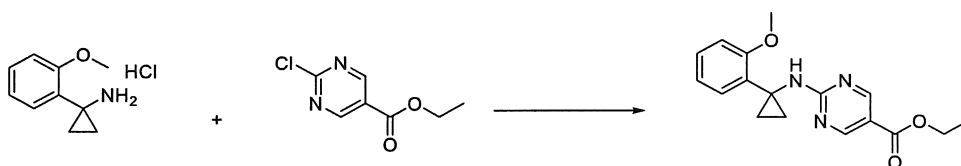
Ví dụ 92: Hợp chất 2047, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2-metoxyphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 2-metoxibenzonitril (5,000 g, 37,552 mmol), etyl magiebromua (dung dịch 1,00 M, 93,879 ml, 93,879 mmol) và titan etoxit (11,810 ml, 56,327 mmol) trong 2-metoxi-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với bo triflorua dietyl etherat (9,269 ml, 75,103 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 37,552 ml, 37,552 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(2-metoxiphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,000 g, 13,3%).

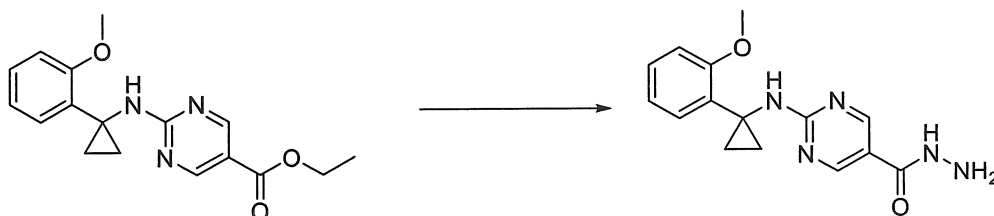
Bước 2: etyl 2-((1-(2-metoxiphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2-metoxiphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,504 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,467 g, 2,504 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,090 ml, 6,260 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(2-

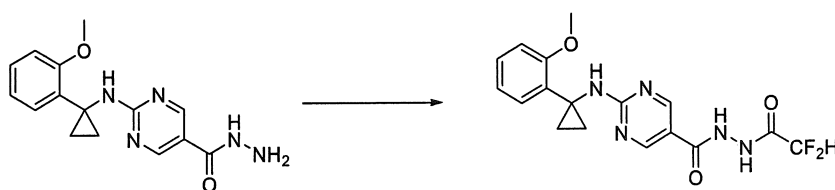
metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,650 g, 82,8%).

Bước 3: 2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

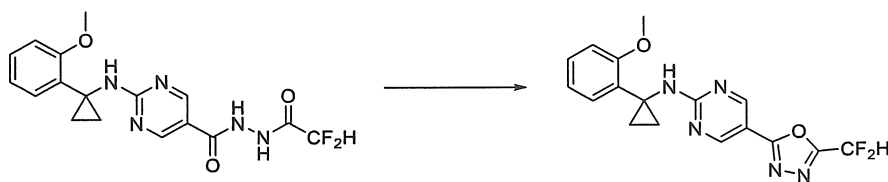


Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,500 g, 1,596 mmol) và hydrazin monohydrat (1,551 ml, 31,912 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,255 g, 53,4%).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



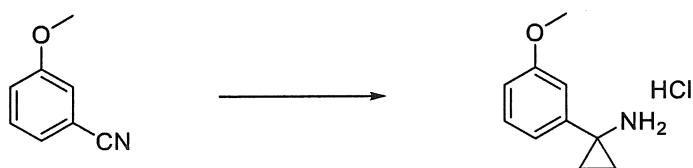
Dung dịch của 2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,255 g, 0,852 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,106 ml, 0,852 mmol) và trietylamin (0,178 ml, 1,278 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 93,3%).

Bước 5: Hợp chất 2047

Hỗn hợp của N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-((1-(2-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,300 g, 0,795 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,284 g, 1,193 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-methoxyphenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 70,0%).

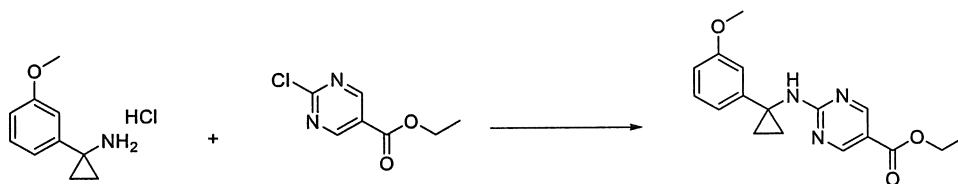
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 ~ 8,87 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,27 ~ 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5H), 6,77 (s, 0,25H), 6,98 (s, 1H), 6,93 ~ 6,85 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,28 ~ 1,23 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 360,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 93: Hợp chất 2048, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-methoxyphenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3-methoxyphenyl)cyclopropan-1-amin hydroclorua

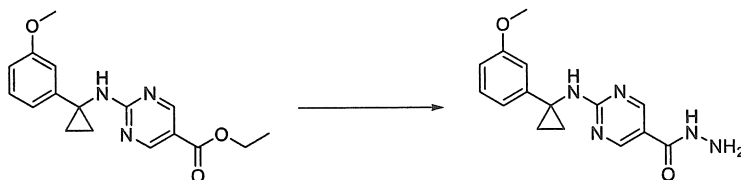
Dung dịch của 3-metoxybenzonitril (5,000 g, 37,552 mmol), etyl magiebromua (dung dịch 1,00 M, 93,879 ml, 93,879 mmol) và titan etoxit (11,810 ml, 56,327 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với bo triflorua dietyl etherat (9,269 ml, 75,103 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) rồi tiếp đó được bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong EA, 37,552 ml, 37,552 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(3-metoxyphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,850 g, 11,3%).

Bước 2: etyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



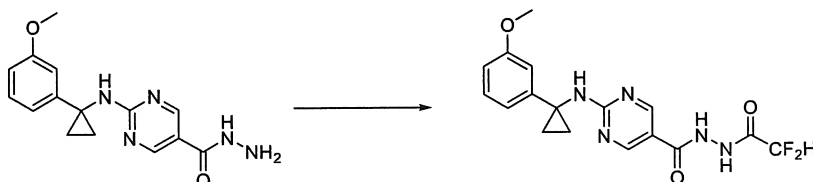
Dung dịch của 1-(3-metoxyphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,750 g, 3,756 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,771 g, 4,132 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,636 ml, 9,390 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,850 g, 72,2%).

Bước 3: 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



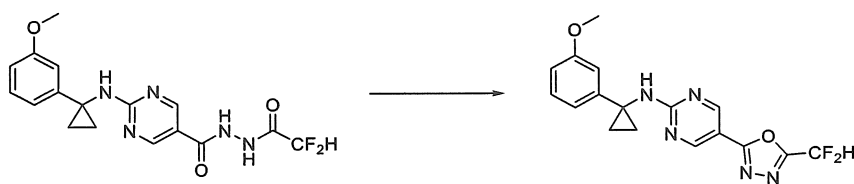
Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,500 g, 1,596 mmol) và hydrazin monohydrat (1,551 ml, 31,912 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 73,3%).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,124 g, 0,414 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,052 ml, 0,414 mmol) và triethylamin (0,087 ml, 0,621 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 70,4%).

Bước 5: Hợp chất 204

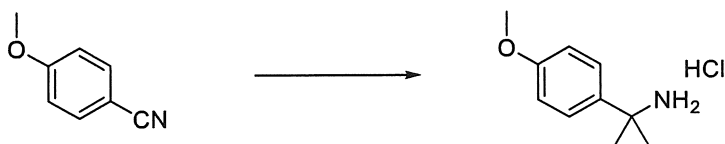


Hỗn hợp của N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-((1-(3-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carboxamide (0,110 g, 0,292 mmol) và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonfyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,104 g, 0,437 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-methoxyphenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 57,3%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 ~ 8,96 (m, 2H), 7,24 ~ 7,20 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,86 ~ 6,83 (m, 2H), 6,77 ~ 6,75 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 ~ 1,45 (m, 2H), 1,42 ~ 1,39 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 360,3(M⁺ + 1).

Ví dụ 94: Hợp chất 2049, 5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)pyrimidin-2-amin

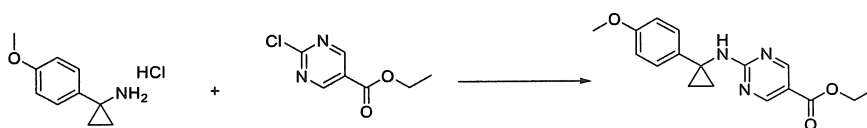
Bước 1: 1-(4-methoxyphenyl)cyclopropan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 4-methoxybenzonitril (5,000 g, 37,552 mmol), ethyl magiebromua (dung dịch 1,00 M, 93,879 ml, 93,879 mmol) và titan etoxit (11,810 ml, 56,327 mmol) trong 2-methoxy-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được khuấy ở 0°C

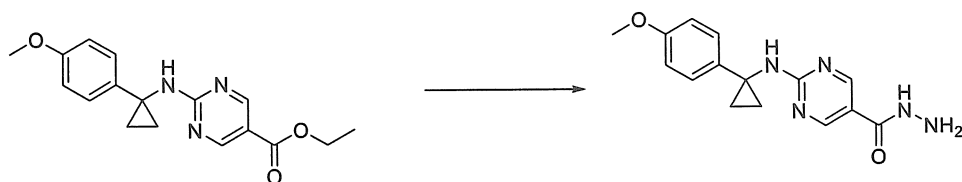
trong 1 giờ, và được trộn với bo triflorua dietyl etherat (9,269 ml, 75,103 mmol) và hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong EA, 37,552 ml, 37,552 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung hydro clorua (dung dịch 1,00 M trong EA, 37,552 ml, 37,552 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(4-metoxyphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,990 g, 13,2%).

Bước 2: etyl 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



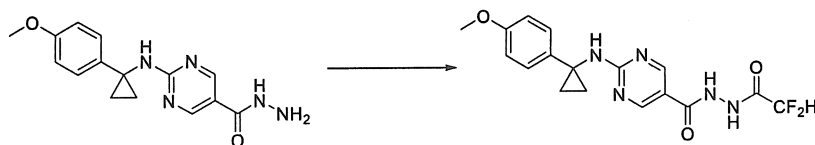
Dung dịch của 1-(4-metoxyphenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,504 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,514 g, 2,754 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,090 ml, 6,260 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,660 g, 84,1%).

Bước 3: 2-((1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



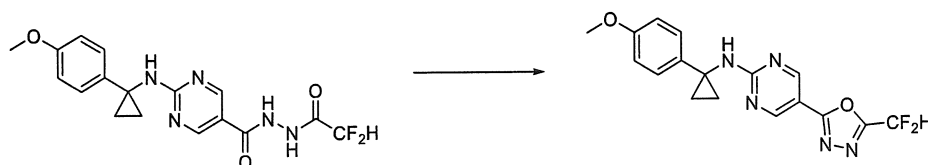
Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (0,500 g, 1,596 mmol) và hydrazin monohydrat (1,551 ml, 31,912 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,360 g, 75,4%).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,362 g, 1,209 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,150 ml, 1,209 mmol) và triethylamin (0,253 ml, 1,814 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 65,7%).

Bước 5: Hợp chất 2049

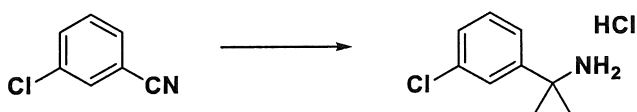


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-metoxyphenyl)xylopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,160 g, 0,424 mmol) và 1-metoxý-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,152 g, 0,636 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xylopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 65,6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 ~ 8,94 (m, 2H), 7,28 ~ 7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,85 ~ 6,83 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,39 ~ 1,34 (m, 4H),; LRMS (ES) m/z 360,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 95: Hợp chất 2050, N-(1-(3-clophenyl)xylopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

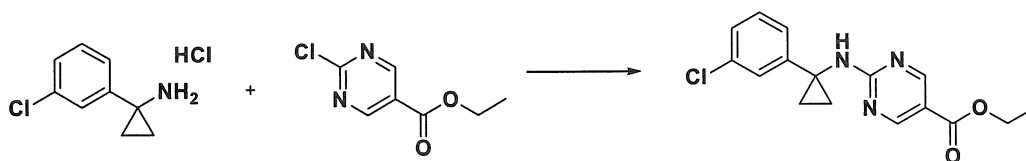
Bước 1: 1-(3-clophenyl)xylopropan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 3-clobenzonitril (1,400 g, 13,576 mmol), titan isopropoxit (6,029 ml, 20,365 mmol) và EtMgBr (dung dịch 1,00 M, 31,226 ml, 31,226 mmol) trong 2-metoxý-2-metylpropan (MTBE, 150 ml) được trộn ở 0°C, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với Bo triflorua dietyl etherat (3,854 g, 27,153 mmol) ở 0°C, được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

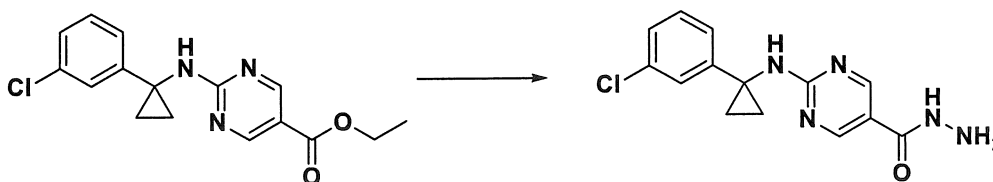
dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EtOAc, 14,934 ml, 14,934 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(3-clophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,010 g, 36,5%).

Bước 2: Ethyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



1-(3-clophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,450 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,503 g, 2,695 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,280 ml, 7,350 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được kết tinh ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng ethanol (5 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng ethanol, và được sấy khô để thu được etyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,450 g, 57,8%).

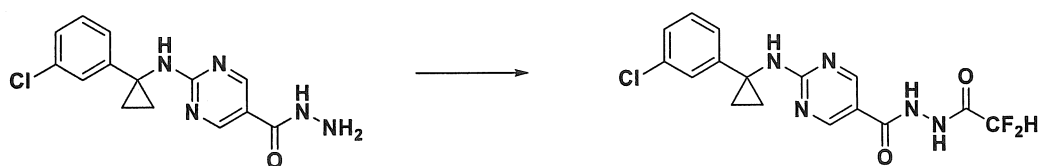
Bước 3: 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Etyl 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,450 g, 1,416 mmol) và hydrazin monohydrat (1,377 ml, 28,322 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (5 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp

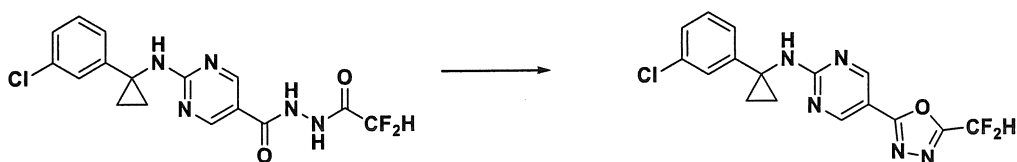
suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etanol (2 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,411 g, 95,5%).

Bước 4: 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,658 mmol) và trietylamin (0,184 ml, 1,317 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,082 ml, 0,658 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 79,6%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 2050



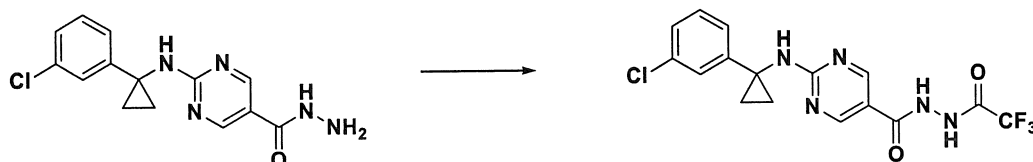
2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,524 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,375 g, 1,572 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi

sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(3-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (0,039 g, 20,5%).

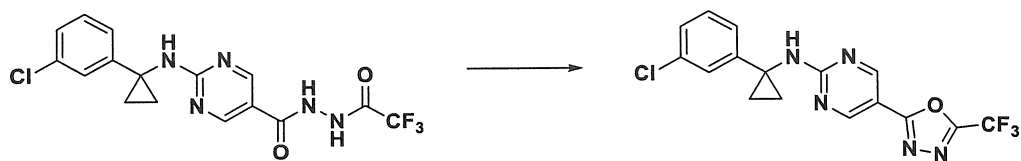
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,05 - 6,79 (m, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 364,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 96: Hợp chất 2051, N-(1-(3-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



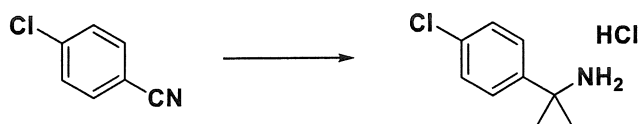
Dung dịch của 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,658 mmol) và trietylamin (0,184 ml, 1,317 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,093 ml, 0,658 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(3-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 76,0%, dầu màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 2051

2-((1-(3-chlorophenyl)cyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,200 g, 0,500 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonylmetanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,358 g, 1,501 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(3-chlorophenyl)cyclopropyl)-5-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (0,043 g, 22,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 1,49 - 1,14 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 382,3 (M⁺ + 1).

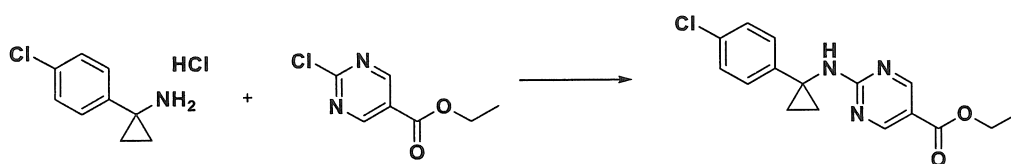
Ví dụ 97: Hợp chất 2052, N-(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-chlorophenyl)cyclopropan-1-amin hydroclorua

Dung dịch của 4-clobenzonitril (1,500 g, 10,904 mmol), titan isopropoxit (4,842 ml, 16,355 mmol) và EtMgBr (dung dịch 1,00 M, 25,078 ml, 25,078 mmol) trong 2-metoxi-2-metylpropan (MTBE, 150 ml) được trộn ở 0°C, và được khuấy ở

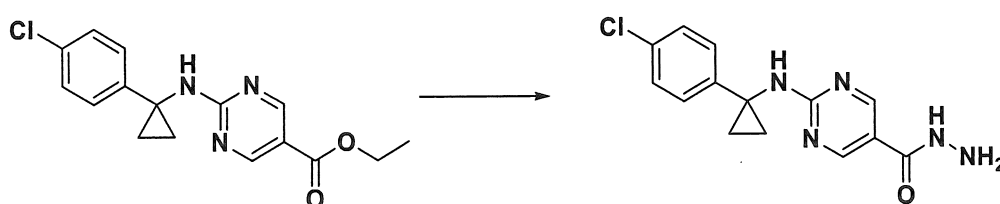
nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với BF_3 -etherat (2,691 ml, 21,807 mmol) ở 0°C , được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat và được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EtOAc, 11,994 ml, 11,994 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(4-clophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,120 g, 50,3%).

Bước 2: Ethyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



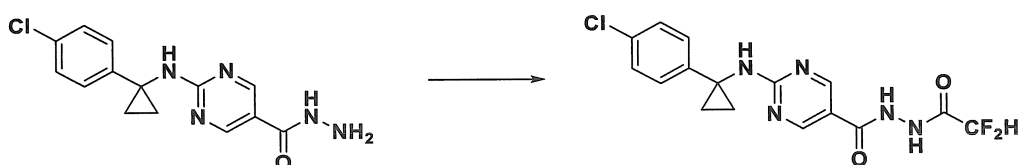
1-(4-clophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,450 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,503 g, 2,695 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,280 ml, 7,350 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (10 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được kết tinh ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etanol (5 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được ethyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,520 g, 66,8%).

Bước 3: 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



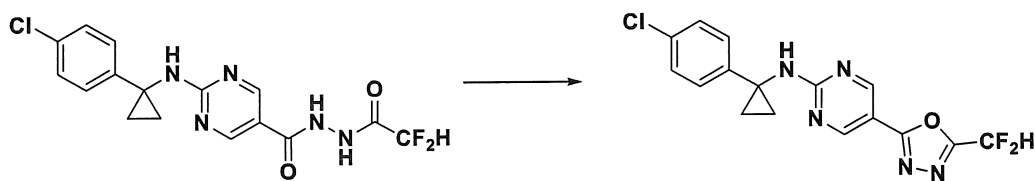
Etyl 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,520 g, 1,636 mmol) và hydrazin monohydrat (1,591 ml, 32,728 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,489 g, 98,4%).

Bước 4: 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,494 mmol) và trietylamin (0,138 ml, 0,988 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,061 ml, 0,494 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 79,6%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 2052



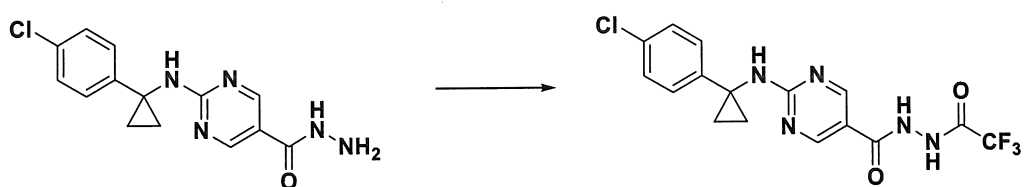
2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,393 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,281 g, 1,179 mmol) trong tetrahydrofuran (5

ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(4-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (0,003 g, 2,1%).

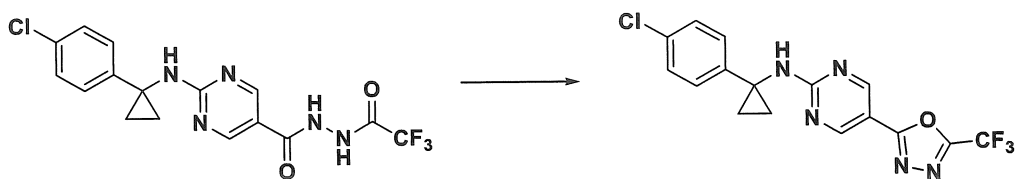
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,04 - 6,79 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 364,1 (M⁺ + 1).

Ví dụ 98: Hợp chất 2053, N-(1-(4-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



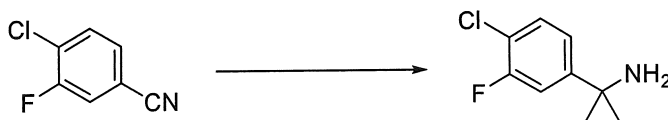
Dung dịch của 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,494 mmol) và trietylamin (0,138 ml, 0,988 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,070 ml, 0,494 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, 2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 76,0%, dầu màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 2053

2-((1-(4-clophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,375 mmol) và 1-metoxý-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,268 g, 1,126 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(1-(4-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (0,012 g, 8,4%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 4H); LRMS (ES) *m/z* 382,1 (*M*⁺ + 1).

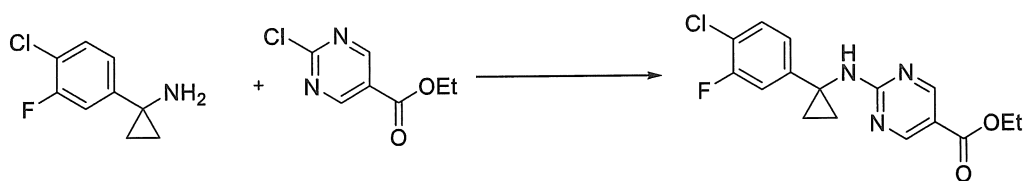
Ví dụ 99, Hợp chất 2054: N-(1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropan-1-amin

Dung dịch của 4-clo-3-flobenzonitril (2,500 g, 16,071 mmol), titan isopropoxit (6,185 ml, 20,892 mmol) và etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M trong THF, 36,963 ml, 36,963 mmol) trong 2-metoxý-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được

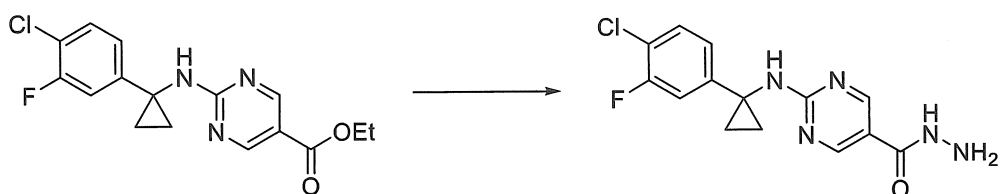
bổ sung ở -20°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với bo triflorua dietyl etherat (3,967 ml, 32,142 mmol), được khuấy bổ sung trong 3 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 16,071 ml, 48,213 mmol, khuấy 30 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclorometan = 5-30%) để thu được 1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropan-1-amin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,554 g, 18,6%).

Bước 2: etyl 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



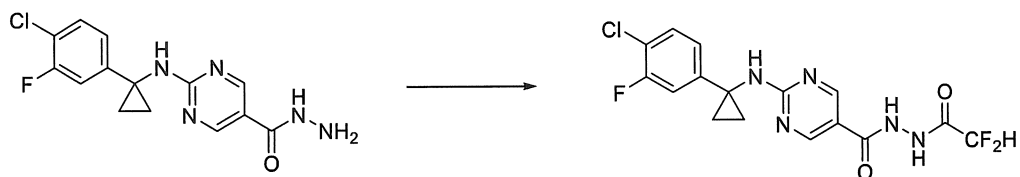
Dung dịch của 1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,210 g, 1,131 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,222 g, 1,188 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,493 ml, 2,828 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được etyl 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,346 g, 91,1%).

Bước 3: 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



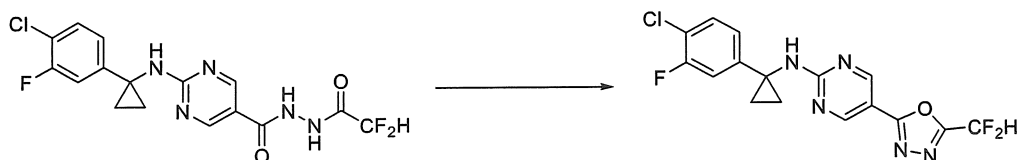
Dung dịch của ethyl 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,447 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,561 ml, 8,935 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,125 g, 87,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,311 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,039 ml, 0,311 mmol) và trietylamin (0,087 ml, 0,622 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; metanol/diclometan = 10-30%) để thu được 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,102 g, 82,1%).

Bước 5: Hợp chất 2054

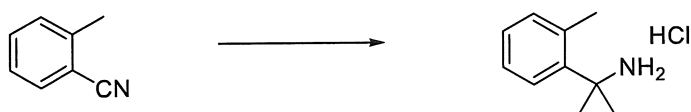


Hỗn hợp của 2-((1-(4-clo-3-flophenyl)xcyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,080 g, 0,200 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,095 g, 0,400 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/dung dịch hexan 1% = 5-50%) để thu được N-(1-(4-clo-3-flophenyl)xcyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,033 g, 43,2%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,98 (ddd, *J* = 8,4, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,40 (br, 1H), 1,45 (s, 4H); LRMS (ES) *m/z* 382,0 (*M*⁺ + 1).

Ví dụ 100: Hợp chất 2055, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xcyclopropyl)pyrimidin-2-amin

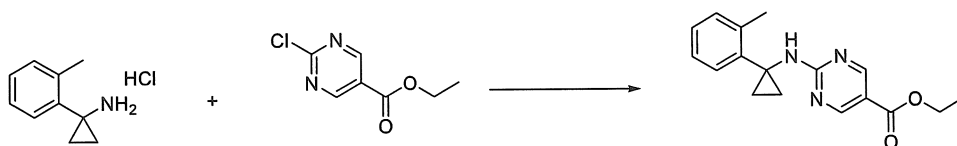
Bước 1: 1-(o-tolyl)xcyclopropan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 2-methylbenzonitril (5,000 g, 42,680 mmol), titan isopropoxit (18,954 ml, 64,020 mmol) và etylmagiebromua (dung dịch 3,00 M, 35,567 ml, 106,701 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 50 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với bo triflorua dietyl etherat (7,901 ml, 64,020 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

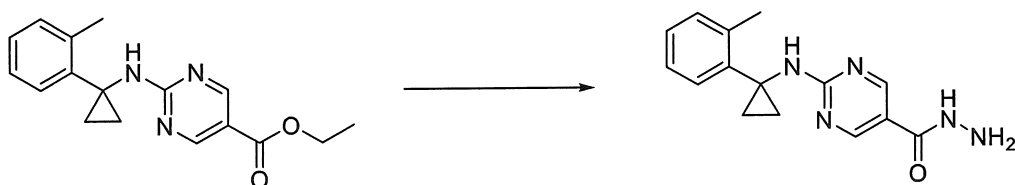
sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat rồi tiếp đó được bổ sung axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong EA, 42,680 ml, 42,680 mmol), được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được 1-(o-tolyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,800 g, 23,0%).

Bước 2: etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(o-tolyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,500 g, 2,722 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,559 g, 2,994 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,185 ml, 6,805 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,670 g, 82,8%).

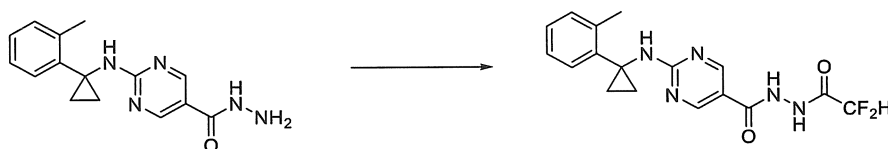
Bước 3: 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Hỗn hợp của etyl 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,670 g, 2,253 mmol) và hydrazin monohydrat (2,190 ml, 45,063 mmol) trong ethanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan,

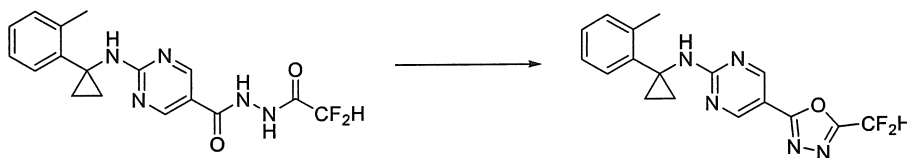
và được sấy khô để thu được 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,500 g, 78,3%).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,600 g, 2,118 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,263 ml, 2,118 mmol) và trietylamin (0,443 ml, 3,176 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,640 g, 83,6%).

Bước 5: Hợp chất 2055



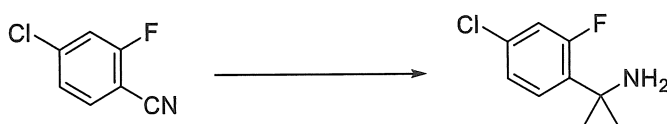
Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(o-tolyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,640 g, 1,705 mmol) và 1-metoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,609 g, 2,557 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 5-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,400 g, 65,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 ~ 8,86 (m, 2H), 7,80 ~ 7,78 (m, 1H), 7,19 ~ 7,14 (m, 3H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,67 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,33 ~ 1,29 (m, 4H),; LRMS (ES) m/z 344,3 ($\text{M}^+ + 1$).

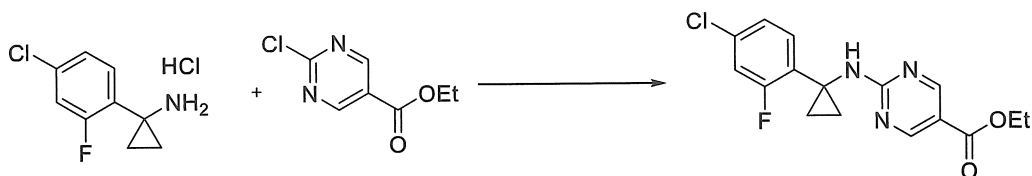
Ví dụ 101, Hợp chất 2056: N-(1-(4-clo-2-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(4-clo-2-flophenyl)xyclopropan-1-amin



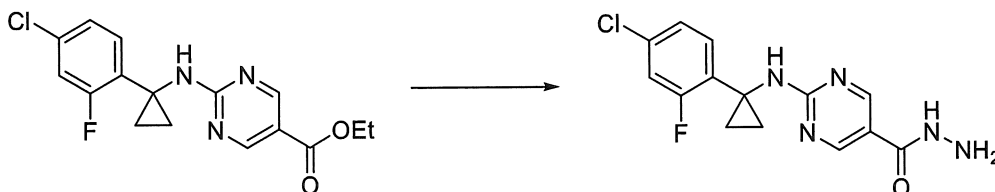
Dung dịch của 4-clo-2-flobenzonitril (2,500 g, 16,071 mmol), titan isopropoxit (6,185 ml, 20,892 mmol) và etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M trong THF, 36,963 ml, 36,963 mmol) trong 2-metoxi-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được bổ sung ở -20°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với bo triflorua dietyl etherat (3,967 ml, 32,142 mmol), được khuấy bổ sung trong 3 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 16,071 ml, 48,213 mmol, khuấy 30 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclometan = 5-30%) để thu được 1-(4-clo-2-flophenyl)xyclopropan-1-amin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,753 g, 25,2%).

Bước 2: etyl 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



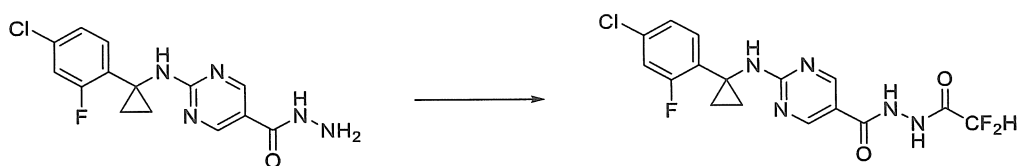
Dung dịch của 1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropan-1-amin hydroclorua (0,250 g, 1,126 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,221 g, 1,182 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,490 ml, 2,814 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,352 g, 93,1%).

Bước 3: 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



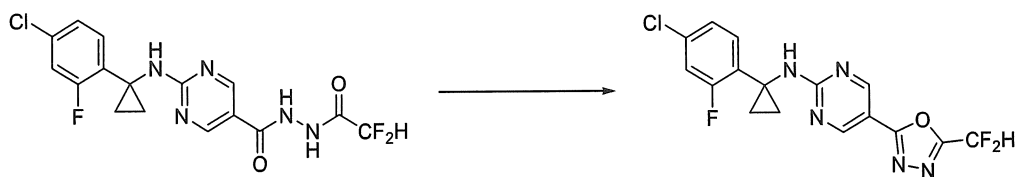
Dung dịch của etyl 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,447 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,561 ml, 8,935 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,138 g, 96,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,133 g, 0,413 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,051 ml, 0,413 mmol) và trietylamin (0,115 ml, 0,827 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 10-30%) để thu được 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 72,6%).

Bước 5: Hợp chất 2056

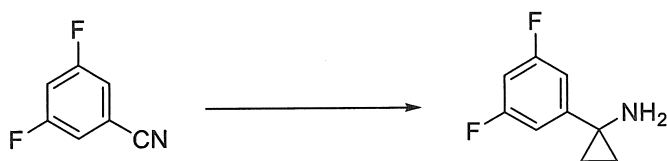


Hỗn hợp của 2-((1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)amino)-N'-(2,2-difloaxetyl)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,120 g, 0,300 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,143 g, 0,600 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(1-(4-clo-2-flophenyl)xcyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,069 g, 60,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,57 (br, 1H), 1,41 – 1,25 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 382,2 ($\text{M}^+ + 1$).

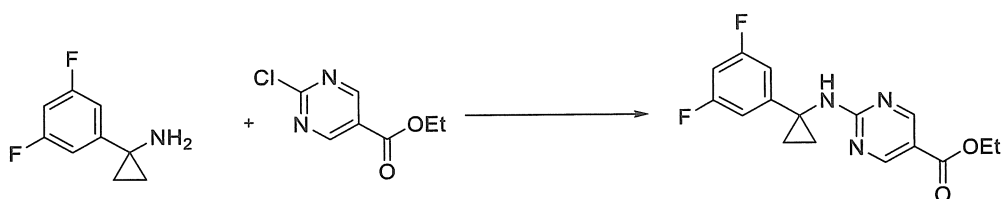
Ví dụ 102, Hợp chất 2057: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,5-diflophenyl)xyclopropan-1-amin



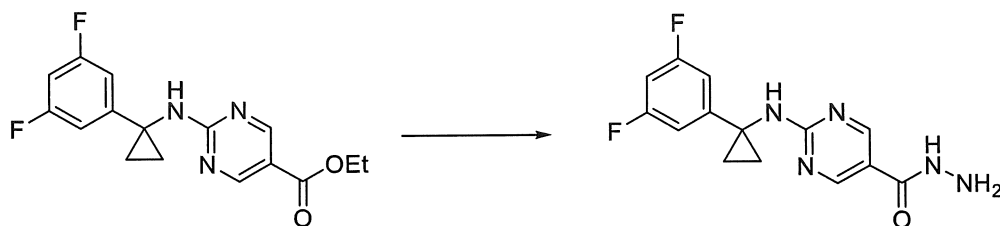
Dung dịch của 3,5-diflobenzonitril (2,500 g, 17,973 mmol), titan isopropoxit (6,917 ml, 23,364 mmol) và etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M trong THF, 41,337 ml, 41,337 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được bổ sung ở -20°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với bo triflorua dietyl etherat (4,436 ml, 35,945 mmol), được khuấy bổ sung trong 3 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 17,973 ml, 53,918 mmol, khuấy 30 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclometan = 5-30%) để thu được 1-(3,5-diflophenyl)xyclopropan-1-amin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,428 g, 14,1%).

Bước 2: etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



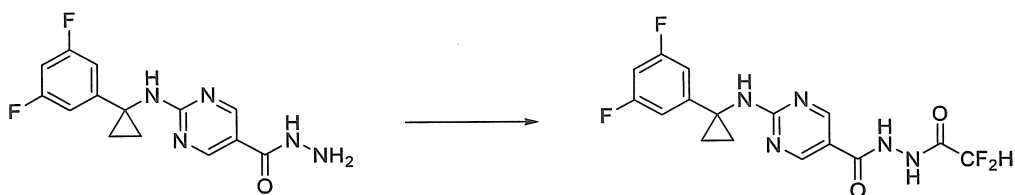
Dung dịch của 1-(3,5-diflophenyl)xyclopropan-1-amin (0,210 g, 1,241 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,243 g, 1,303 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,529 ml, 3,039 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,359 g, 92,5%).

Bước 3: 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



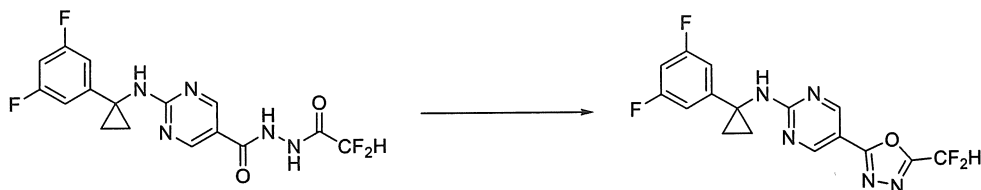
Dung dịch của etyl 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,470 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,590 ml, 9,395 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,142 g, 99,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,150 g, 0,491 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,061 ml, 0,491 mmol) và trietylamin (0,137 ml, 0,983 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 10-30%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,132 g, 70,1%).

Bước 5: Hợp chất 2057

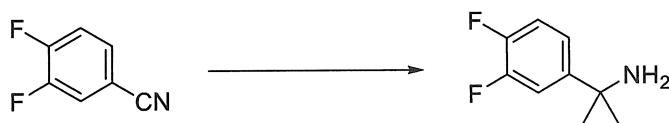


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,261 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,522 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lọc hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,058 g, 60,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 6,66 (tt, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,38 (br, 1H), 1,47 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 366,1 ($M^+ + 1$).

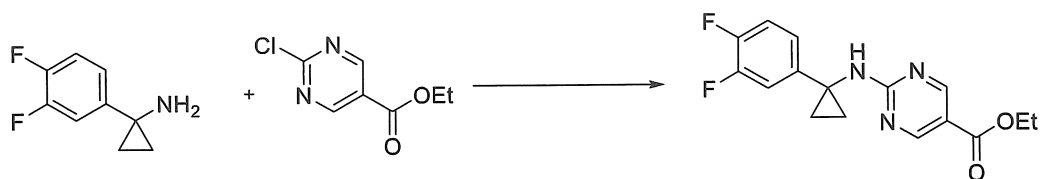
Ví dụ 103, Hợp chất 2058: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin



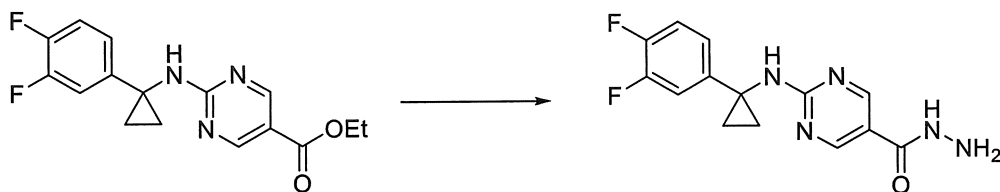
Dung dịch của 3,4-diflobenzonitril (2,500 g, 17,973 mmol), titan isopropoxit (6,917 ml, 23,364 mmol) và etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M trong THF, 41,337 ml, 41,337 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 30 ml) được bổ sung ở -20°C , Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với bo triflorua dietyl etherat (4,436 ml, 35,945 mmol), được khuấy bổ sung trong 3 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 17,973 ml, 53,918 mmol, khuấy 30 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; metanol/diclometan = 5-30%) để thu được 1-(3,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,822 g, 27,0%).

Bước 2: etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



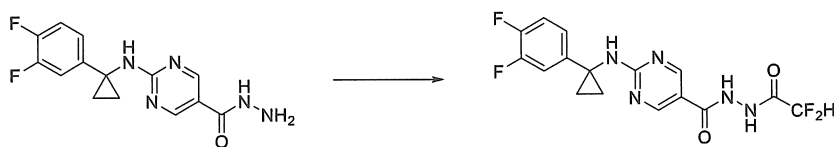
Dung dịch của 1-(3,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,250 g, 1,241 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,238 g, 1,277 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,529 ml, 3,039 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,328 g, 84,5%).

Bước 3: 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit

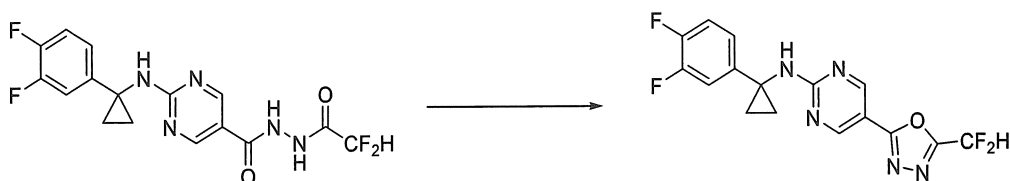


Dung dịch của etyl 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,470 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,590 ml, 9,395 mmol) trong etanol (4 ml) được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,140 g, 97,6%, chất lỏng màu vàng nhạt).

Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,153 g, 0,501 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,062 ml, 0,501 mmol) và trietylamin (0,140 ml, 1,002 mmol) trong diclometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 10-30%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,135 g, 70,3%).

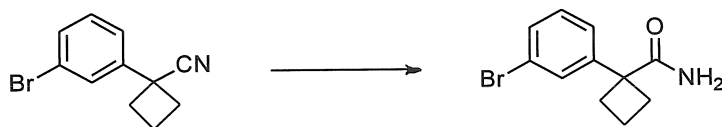


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,261 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,522 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit, Lọc hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 61,9%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,85 – 6,75 (m, 2H), 6,62 (br, 1H), 1,37 – 1,21 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 366,1 ($\text{M}^+ + 1$).

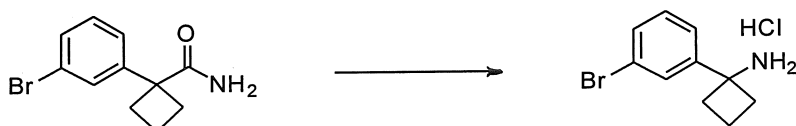
Ví dụ 104: Hợp chất 2060, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(3-Bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit



Dung dịch của 1-(3-bromophenyl)xyclobutan-1-cacbonitril (21,000 g, 88,942 mmol), natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 29,647 ml, 88,942 mmol), hydro peroxit (dung dịch 30,00%, 27,255 ml, 266,825 mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,287 g, 0,889 mmol) trong metanol (150 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(3-bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit, 26,300 g, 116,4%, dầu màu vàng nhạt).

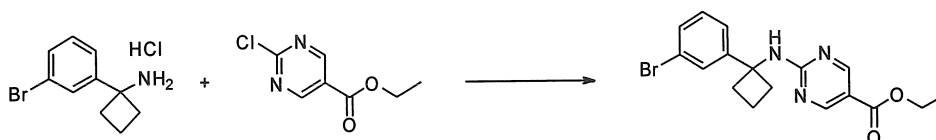
Bước 2: 1-(3-Bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 1-(3-bromophenyl)xyclobutan-1-cacboxamit (26,000 g, 102,310 mmol), natri hypoclorua (dung dịch 10,00% trong nước, 88,116 ml, 143,234 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 95,489 ml, 286,468 mmol) trong 1-butanol (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với etyl axetat và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 38,366 ml, 153,465 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được 1-

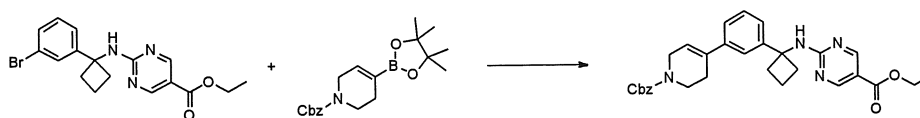
(3-bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (11,243 g, 41,9%).

Bước 3: Ethyl 2-((1-(3-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(3-bromophenyl)xyclobutan-1-amin hydroclorua (7,257 g, 27,637 mmol), ethyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (5,673 g, 30,400 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (14,441 ml, 82,910 mmol) trong 1,4-dioxan (110 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được ethyl 2-((1-(3-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (5,007 g, 48,1%).

Bước 4: Ethyl 2-((1-(3-(1-((benzyloxy)cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Hỗn hợp của ethyl 2-((1-(3-bromophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (2,000 g, 5,316 mmol), benzyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (2,189 g, 6,379 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0,173 g, 0,266 mmol) và xesi cacbonat (5,196 g, 15,947 mmol) trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml) được làm nóng ở 100°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri

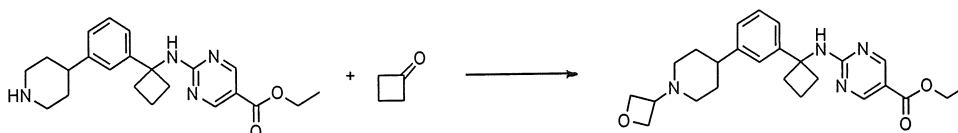
clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được etyl 2-((1-(3-(1-((benzyloxy)cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu màu nâu (1,215 g, 44,6%).

Bước 5: Etyl 2-((1-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Etyl 2-((1-(3-(1-((benzyloxy)cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (1,215 g, 2,371 mmol) được hòa tan trong etanol (24 ml) ở nhiệt độ phòng, 10%-Pd/C (240 mg) được thêm từ từ vào dung dịch ở cùng nhiệt độ, hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 60°C dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 20 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (etyl 2-((1-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat, 0,851 g, 94,3%, dầu màu vàng nhạt).

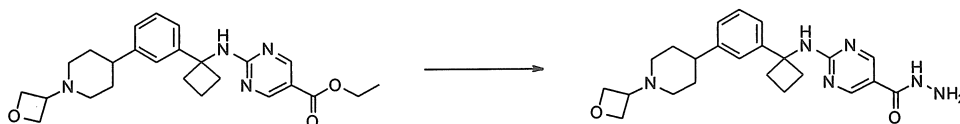
Bước 6: Etyl 2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của etyl 2-((1-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,213 g, 0,558 mmol), xyclobutanon (0,048 ml, 0,838 mmol) và natri triaxetoxymorohydrat (0,178 g, 0,838 mmol) trong diclometan (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng

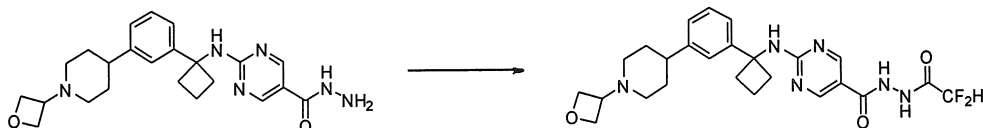
nhệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-5%) để thu được ethyl 2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat dưới dạng dầu không màu (0,134 g, 55,0%).

Bước 7: 2-((1-(3-(1-(Oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Ethyl 2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carboxylat (0,134 g, 0,307 mmol) và hydrazin monohydrat (0,299 ml, 6,143 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong ethanol (2 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 75°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) để thu được 2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,115 g, 88,2%).

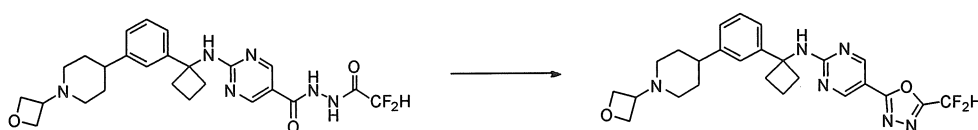
Bước 8: N'-(2,2-Difloaxetyl)-2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xylobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,115 g, 0,271 mmol), triethylamin (0,038 ml, 0,271 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,271

mmol) trong diclometan (1 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,135 g, 99,5%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 9: Hợp chất 2060

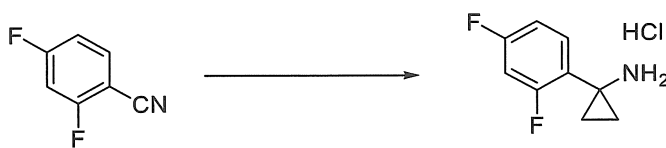


N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,135 g, 0,270 mmol) và 1-metoxý-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,096 g, 0,405 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (1 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0-5%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,028 g, 21,5%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,40 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,89 (t, 1H, *J* = 51,7 Hz), 6,53 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,75 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,87 (brs, 1H), 3,21 (brs, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,59 (m, 3H), 2,37 – 2,36 (m, 2H), 2,25 – 2,14 (m, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 3H); LRMS (ES) *m/z* 483,5 (*M*⁺ + 1).

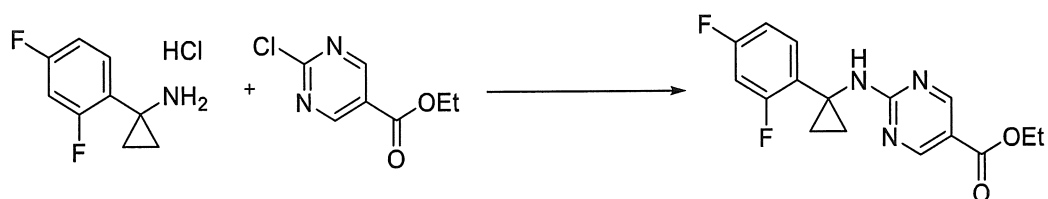
Ví dụ 105, Hợp chất 2061: 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: 1-(2,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua



Dung dịch của 2,4-diflobenzonitril (5,000 g, 35,945 mmol) và titan isopropoxit (13,835 ml, 46,729 mmol) trong 2-metoxy-2-metylpropan (MTBE, 60 ml) được bổ sung ở -20°C etylmagie bromua (dung dịch 1,00 M trong THF, 82,674 ml, 82,674 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với bo triflorua dietyl etherat (8,873 ml, 71,891 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung natri hydroxit (dung dịch 3,00 M, 35,945 ml, 107,836 mmol, khuấy 30 phút), được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với axit clohydric (20 ml) và hexan (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được 1-(2,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,559 g, 21,1%).

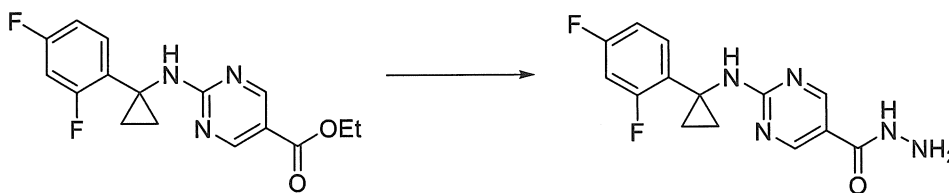
Bước 2: etyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch của 1-(2,4-diflophenyl)xyclopropan-1-amin hydroclorua (0,200 g, 0,973 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,191 g, 1,021 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,424 ml, 2,432 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc

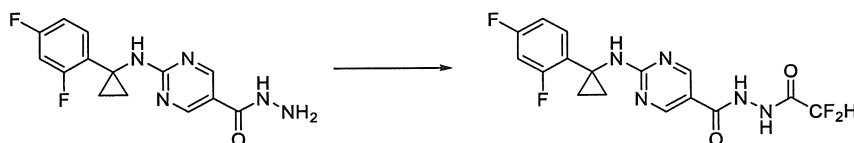
được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được etyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,217 g, 69,9%).

Bước 3: 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của etyl 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,220 g, 0,689 mmol) và hydrazin (dung dịch 50,00% trong nước, 0,865 ml, 13,780 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 120°C trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit, 0,200 g, 95,1%, chất rắn màu trắng).

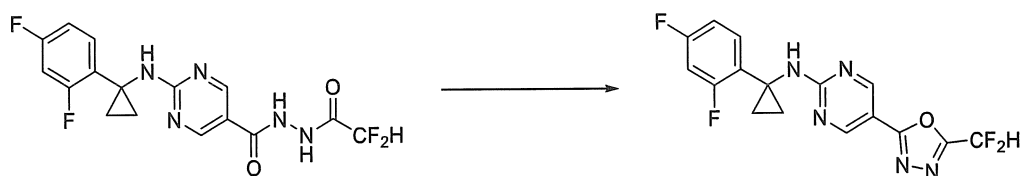
Bước 4: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,200 g, 0,655 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,090 ml, 0,721 mmol) và trietylamin (0,183 ml, 1,310 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 5-20%) để thu

được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,132 g, 52,6%).

Bước 5: Hợp chất 2061

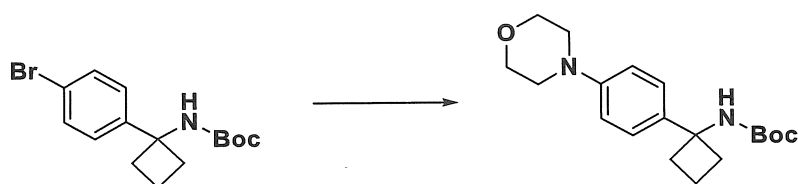


Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,100 g, 0,261 mmol) và 1-metoxi-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,522 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước (5 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan (5 ml), và được lọc qua nhựa frit. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 29,4%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 7,01 (dddd, *J* = 8,6, 4,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,65 (br, 1H), 1,41 (s, 4H); LRMS (ES) *m/z* 366,1 (*M*⁺ + 1).

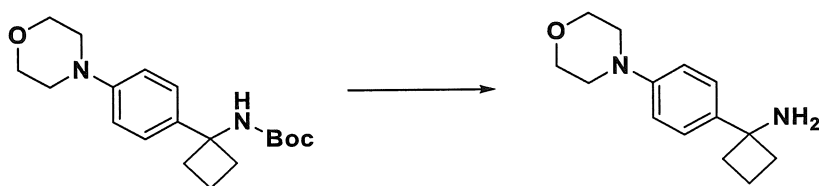
Ví dụ 106: Hợp chất 2062, 5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

Bước 1: tert-butyl (1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)cacbammat



Tert-butyl (1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)carbamate (0,500 g, 1,533 mmol), morpholin (0,159 ml, 1,839 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi ($\text{Pd}2(\text{dba})_3$, 0,140 g, 0,153 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos, 0,073 g, 0,153 mmol) và natri tert-butoxit (0,295 g, 3,065 mmol) trong toluen (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2 , 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong hexan (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl (1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)carbamate as pale brown solid (0,347 g, 68,1%).

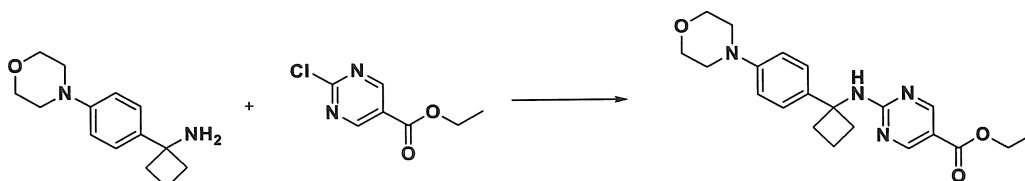
Bước 2: 1-(4-morpholinophenyl)cyclobutan-1-amin



Dung dịch của tert-butyl (1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)carbamate (0,347 g, 1,044 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 1,305 ml, 5,219 mmol) trong diclometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp nước được cô đặc trong chân không và được pha loãng với tetrahydrofuran (30 ml)/diclometan (10 ml)

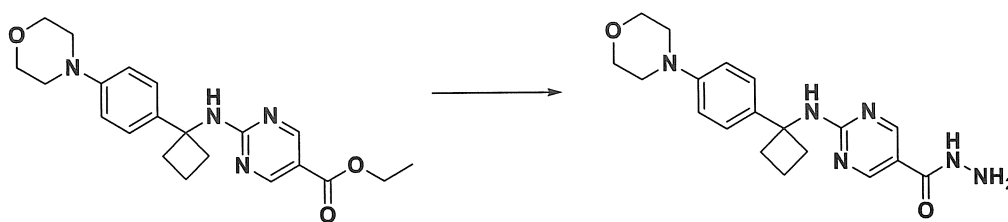
và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, 1-(4-morpholinophenyl)xyclobutan-1-amin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,240 g, 99,0%, dầu không màu).

Bước 3: Etyl 2-((1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat



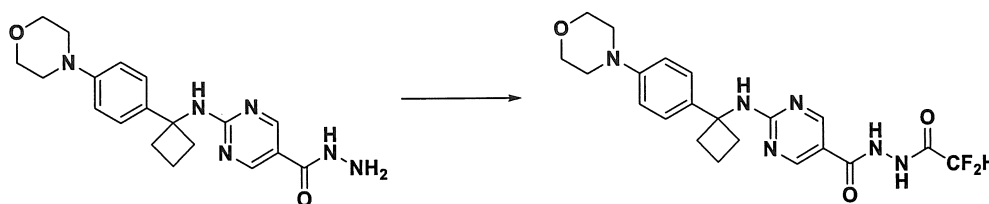
1-(4-morpholinophenyl)xyclobutan-1-amin (0,240 g, 1,033 mmol), etyl 2-clopyrimidin-5-cacboxylat (0,212 g, 1,136 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,540 ml, 3,099 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (5 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong etanol (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được etyl 2-((1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,280 g, 70,9%).

Bước 4: 2-((1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



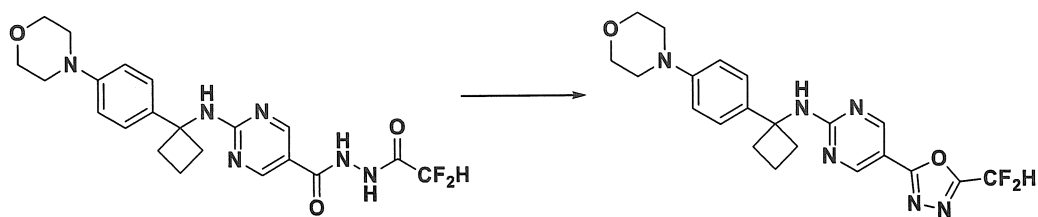
Etyl 2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacboxylat (0,280 g, 0,732 mmol) và hydrazin monohydrat (0,712 ml, 14,642 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 7 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được 2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,112 g, 41,5%).

Bước 5: N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit



Dung dịch của 2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit (0,112 g, 0,304 mmol) và trietylamin (0,127 ml, 0,912 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,334 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 40-90%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-cacbohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,096 g, 70,7%).

Bước 6: Hợp chất 2062



N'-(2,2-difluoroacetyl)-2-((1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)amino)pyrimidin-5-carbohydrazit (0,100 g, 0,224 mmol) và 1-metoxi-N-triethylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,160 g, 0,672 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được 5-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-morpholinophenyl)cyclobutyl)pyrimidin-2-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 49,0%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 - 6,76 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 4H), 3,19 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,76 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H); LRMS (ES) *m/z* 429,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ thí nghiệm: Thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC trong ống nghiệm (*in vitro*)

Để kiểm tra độ chọn lọc HDAC6 của các hợp chất của công thức I của sáng chế bằng thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC1 và HDAC6, thí nghiệm đã được thực hiện bằng cách sử dụng cơ chất thông thường làm đối chứng.

Hoạt tính ức chế enzym HDAC đã được đo bằng cách sử dụng bộ công cụ (kit) phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC6 (BML-AK511, 516, Enzo Life Science). Đối với thử nghiệm hoạt tính enzym HDAC1, HDAC1 tái tổ hợp của người (BML-SE456) đã được sử dụng làm nguồn enzym, và Fluor de Lys®-(BNL-KI177) được sử dụng làm cơ chất. Pha loãng 5 lần hợp chất được nạp vào đĩa 96 giếng, và tiếp đó 0,3

μg enzym và $10\ \mu\text{M}$ cơ chất được bổ sung vào giếng của đĩa và cho phép phản ứng ở 30°C trong 60 phút. Tiếp đó, Fluor de Lys®-Developer II (BML-KI176) được bổ sung vào và cho phép phản ứng trong 30 phút, sau đó giá trị huỳnh quang (Ex 360, Em 460) được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc nhiều đĩa (Flexstation 3, Molecular Device). Enzym HDAC6 được kiểm tra bằng cách sử dụng HDAC6 tái tổ hợp của người (382180) (Calbiochem) theo quy trình giống như phương pháp kiểm tra hoạt tính enzym HDAC1. Dựa vào giá trị thu được, mỗi giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism 4.0.

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC

Hợp chất	HDAC6	Emzym HDAC1
1524	0,048	> 10
1526	0,179	> 10
1559	0,03	> 10
1579	0,046	> 10
1580	0,305	> 10
1581	0,135	> 10
1582	1,25	> 10
1603	0,05	> 10
1604	0,204	> 10
1605	0,044	> 10
1606	0,168	> 10
1607	0,032	> 10
1608	0,154	> 10
1609	0,023	> 10
1610	0,151	> 10
1611	0,038	> 10
1612	0,455	> 10
1614	0,029	> 10

Hợp chất	HDAC6	Emzym HDAC1
1615	0,022	> 10
1616	0,044	> 10
1617	0,211	> 10
1618	0,267	> 10
1640	0,028	> 10
1641	0,058	> 10
1642	0,057	> 10
1670	0,596	> 10
1671	0,044	> 10
1672	0,234	> 10
1673	0,025	> 10
1674	0,132	> 10
1675	0,039	> 10
1676	0,242	> 10
1677	0,267	> 10
1678	0,225	> 10
1683	0,021	> 10
1711	0,026	> 10
1712	0,1	> 10
1713	0,033	> 10
1714	0,138	> 10
1722	0,029	> 10
1723	0,219	> 10
1738	0,132	> 10
1740	0,062	> 10
1741	0,45	> 10
1742	0,531	> 10

Hợp chất	HDAC6	Emzym HDAC1
1761	0,025	> 10
1779	0,134	> 10
1780	0,42	> 10
1817	0,078	> 10
1818	0,751	> 10
1819	0,07	> 10
1820	0,083	> 10
1821	0,032	> 10
1822	0,282	> 10
1826	0,12	> 10
1827	0,043	> 10
1828	0,039	> 10
1832	0,1	> 10
1833	0,75	> 10
1834	0,12	> 10
1835	1,96	> 10
1836	0,2	> 10
1837	2,52	> 10
1838	0,11	> 10
1913	0,04	> 10
1959	0,163	> 10
1960	1,23	> 10
1961	0,115	> 10
1962	0,888	> 10
1963	0,089	> 10
1964	1,85	> 10
1965	0,070	> 10

Hợp chất	HDAC6	Emzym HDAC1
1966	1,47	> 10
2023	0,387	> 10
2026	>10	> 10
2027	0,09	> 10
2028	0,302	> 10
2030	0,758	> 10
2035	0,367	> 10
2036	0,478	> 10
2037	0,397	> 10
2038	0,111	> 10
2040	0,1	> 10
2041	0,189	> 10
2042	0,173	> 10
2043	0,277	> 10
2044	1,735	> 10
2045	0,061	> 10
2046	0,329	> 10
2047	0,032	> 10
2048	0,063	> 10
2049	0,051	> 10
2050	0,026	> 10
2051	0,152	> 10
2052	0,075	> 10
2053	0,519	> 10
2054	0,083	> 10
2055	0,031	> 10
2056	0,035	> 10

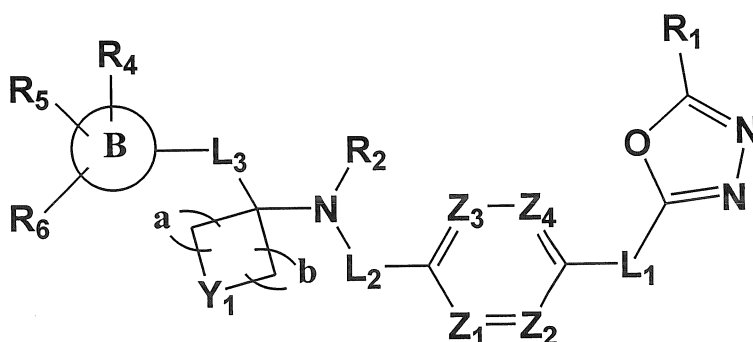
Hợp chất	HDAC6	Emzym HDAC1
2057	0,033	> 10
2058	0,039	> 10
2060	0,221	> 10
2061	0,043	> 10
2062	0,256	> 10

Như được trình bày trên bảng 3 trên đây, các hợp chất oxadiazol amin, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế cho thấy hoạt tính ức chế HDAC6 có độ chọn lọc cao hơn 8-454 lần trong thử nghiệm ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất oxadiazol amin được biểu diễn bởi công thức I dưới đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

L_1 và L_2 độc lập với nhau là $-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$ hoặc liên kết;

$Z_1\text{-}Z_4$ độc lập với nhau là N hoặc CR^Z {trong đó ba hoặc nhiều trong số $Z_1\text{-}Z_4$ không đồng thời là N}, trong đó R^Z là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ hoặc $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$;

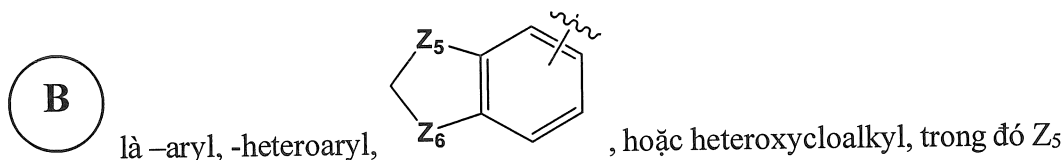
R_2 là $-\text{H}$ hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^c-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, aryl , $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alkenyl})\text{-aryl}$, heteroaryl , $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-heteroaryl}$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_3\text{-C}_7 \text{ xycloalkyl})$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, {trong đó ít nhất một H của $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$,

-C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl)-aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), aryl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, (C₂-C₄ alkenyl)-aryl, heteroaryl, -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C₃-C₇ xycloalkyl), -C₂-C₆ heteroxycloaklyl hoặc -(C₁-C₄ alkyl)-C(=O)-(C₂-C₆ heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X };

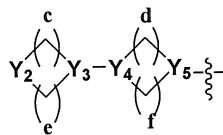
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4 {trong đó a và b không đồng thời là 0};

L₃ là -(C₁-C₂ alkyl)-, -SO₂-, -(C₁-C₂ alkyl)-SO₂-, hoặc liên kết;



và Z₆ độc lập với nhau là -CH₂- hoặc -O-; và

R₄-R₆ độc lập với nhau là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ alkyl), -CF₃, -OCF₃, heteroxycloalkyl {trong đó heteroxycloalkyl có thể không được thế hoặc



được thế bởi C₁-C₄ alkyl hoặc heteroxycloalkyl}, -O-aryl, -CF₂H, -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl), -NR^AR^B, -C(=O)-NR^AR^B hoặc -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl), trong đó Y₂ là -CH₂-, -O-, -C(=O)- hoặc -S(=O)₂-, Y₃-Y₅ độc lập với nhau là -CH- hoặc -N-, và c đến f độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4 {trong đó c và e không đồng thời là 0, và d và f không đồng thời là 0}, trong đó R^A và R^B độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl) {trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₄ alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH}

trong đó X là F, Cl, Br hoặc I.

2. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 1,

trong đó R₁ là -CF₂H hoặc -CF₃;

L_1 và L_2 là liên kết;

Z_1 và Z_3 là N;

Z_2 và Z_4 là CR^Z , trong đó R^Z là -H, -F, -Cl, -Br, -I hoặc $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

R_2 là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

Y_1 là $-CH_2-$ hoặc $-NR^c$, trong đó R^c là -H, hoặc $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ -aryl {trong đó ít nhất một H của $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ -aryl có thể được thế bởi -X, trong đó X là F, Cl, Br hoặc I};

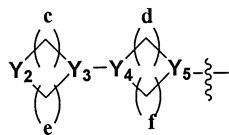
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0};

L_3 là $-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $(C_1-C_2 \text{ alkylen})-SO_2-$, hoặc liên kết;

B

là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol, thiophen, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin; và

R_4-R_6 độc lập với nhau là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CF_3$, $-OCF_3$, piperidin, morpholino, piperazin hoặc pyrrolidin {trong đó piperidin, morpholino, piperazin hoặc pyrrolidin có thể không được thế hoặc được thế bởi C_1-C_4

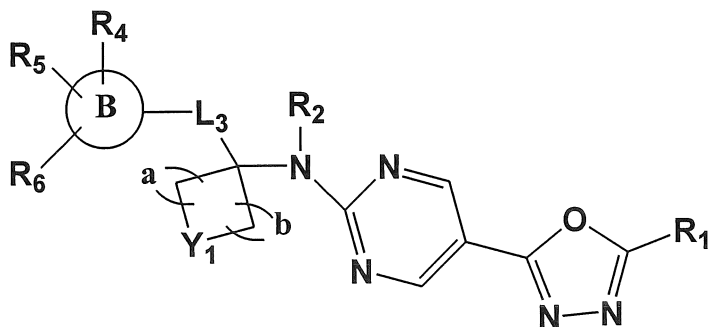


alkyl}, hoặc trong đó Y_2 là -O-, Y_3 và Y_5 là -CH-, Y_4 là -N-, c và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2 {trong đó c và e không đồng thời là 0}, và d và f độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó d và f không đồng thời là 0}.

3. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1,

trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I trên đây là hợp chất được biểu diễn bởi công thức II sau đây:

[Công thức II]



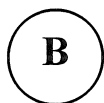
trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}^c-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})-\text{aryl}$;

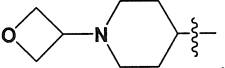
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0};

L_3 là $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkylen})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alkylen})-\text{SO}_2-$, hoặc liên kết;



là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol hoặc thiophen; và

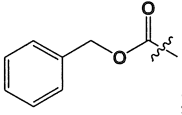
R_4-R_6 độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, piperidin, morpholino {trong đó the piperidin có thể không được thế hoặc

được thế bởi $\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl}$ }, hoặc .

4. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 3,

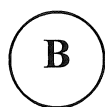
trong đó R_1 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_2 là $-\text{H}$;

Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{NR}^c-$, trong đó R^c là $-\text{H}$, hoặc  ;

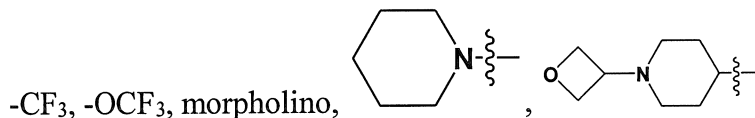
a và b độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3 {trong đó a và b không đồng thời là 0, vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là xycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh khi Y_1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc vòng được tạo thành bởi Y_1 , a và b là heteroxycloalkyl bão hòa có 3-7 cạnh bao gồm một N khi Y_1 là $-\text{NR}^c-$ };

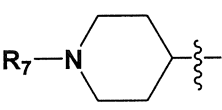
L_3 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, hoặc liên kết;



là phenyl, pyridin, benzo[d][1,3]dioxol hoặc thiophen; và

R_4 - R_6 độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$,



hoặc , trong đó R_7 là $-\text{H}$ hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$.

5. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1,

trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-phenylxyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopentyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-phenylxyclopentyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclohexyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-phenylxyclohexyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin ;

N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(o-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(m-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(p-tolyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

Benzyl 4-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-phenylpiperidin-1-cacboxylat;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(4-phenylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)xyclobutyl)phenol;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,5-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4,5-triflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,3-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,6-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin

N-(1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin ;

N-(1-(2,3-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin ;

N-(1-(3,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2,4-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2,6-diclophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clo-4-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clo-5-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,

3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(5-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clo-2-flophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(tosylmetyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin ;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-benzylxyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-(triflometoxy)phenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-metyl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-etyl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(1-isopropyl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-3-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(thiophen-2-yl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flo-3-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-metoxyphenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clo-3-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(o-tolyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clo-2-flophenyl)xyclopropyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,5-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2,4-diflophenyl)xyclopropyl)pyrimidin-2-amin; và

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-morpholinophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin.

6. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 5,

trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopentyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-metoxypheyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-metoxypheyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(4-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin; và

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin.

7. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 6,

trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(3-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(2-flophenyl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(2-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin;

N-(1-(3-clophenyl)xyclobutyl)-5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-amin; và

5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(1-(pyridin-2-yl)xyclobutyl)pyrimidin-2-amin.

8. Dược phẩm bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

9. Dược phẩm để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deaxetylaza, dược phẩm này bao gồm hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.