(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) **1-0053320**

(51)[2022.01] **C07D 413/10**; A61K 31/4439; C07D 413/14; A61K 31/5377; A61K 31/4245; A61K 31/496

(13) **B**

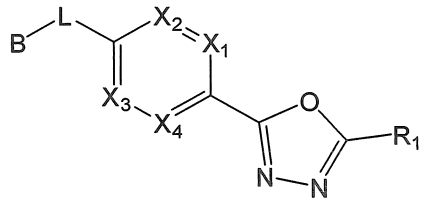
(21) 1-2023-00875
(22) 13/07/2021
(86) PCT/IB2021/056282 13/07/2021
(87) WO2022/013728 20/01/2022
(30) 10-2020-0087126 14/07/2020 KR
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/07/2023 424A
(73) Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea
(72) LEE, Jae Kwang (KR); MIN, Jaeki (KR); IN, Jin Kyung (KR); KIM, Yi Hyun (KR); JEON, Bomi (KR); HAN, Younghue (KR); YOON, Hong Ju (KR); KIM, Hyunjin Michael (US).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT LÀM CHẤT ỨC CHẾ HISTON DEAXETYLAZA 6, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2023-00875

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (histone deacetylase, HDAC6), các đồng phân lập thể của nó, muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này, trong đó hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC6 chọn lọc được biểu diễn bằng công thức I sau đây.

[Công thức I]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (histone deaxetylase 6, HDAC6), các đồng phân lập thể của nó, muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong các tế bào, một biến đổi sau dịch mã như axetyl hóa đóng vai trò là một mô-đun điều hòa rất quan trọng tại trung tâm của các quá trình sinh học và cũng được kiểm soát chặt chẽ bởi một số enzym. Là một protein cốt lõi cấu thành chất nhiễm sắc, histon hoạt động như một trục, bao quanh đó là ADN uốn lượn, và do đó hỗ trợ quá trình cô đặc ADN. Ngoài ra, sự cân bằng giữa axetyl hóa và khử axetyl hóa histon đóng vai trò rất quan trọng trong biểu hiện gen.

Là một enzym để loại bỏ một nhóm axetyl khỏi dư lượng lysin của protein histon, cấu thành nên chất nhiễm sắc, histon deaxetylaza (HDAC) được biết là có liên quan đến việc làm im lặng gen và gây ra sự ngừng chu kỳ tế bào, ức chế tạo mạch, điều hòa miễn dịch, chết tế bào theo chương trình, v.v. (Hassig et al, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Ngoài ra, có báo cáo rằng việc ức chế các chức năng của enzym HDAC khiến các tế bào ung thư tự thực hiện quá trình chết theo chương trình bằng cách làm giảm hoạt động của các yếu tố liên quan đến sự sống của tế bào ung thư và kích hoạt các yếu tố liên quan đến sự chết của tế bào ung thư trong cơ thể (Warrell et al, *J.* Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

Đối với con người, 18 HDAC đã được biết đến và được phân thành 4 loại theo tính chất tương đồng với men HDAC. Trong trường hợp này, mười một HDAC sử dụng kẽm làm đồng yếu tố có thể được chia thành ba nhóm: loại I (HDAC1, 2, 3, 8), loại II (IIa: HDAC4, 5, 7, 9; IIb: HDAC6, 10) và loại IV (HDAC11). Hơn nữa, bảy HDAC loại III (SIRT 1-7) sử dụng NAD+ làm đồng yếu tố thay vì kẽm (Bolden et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

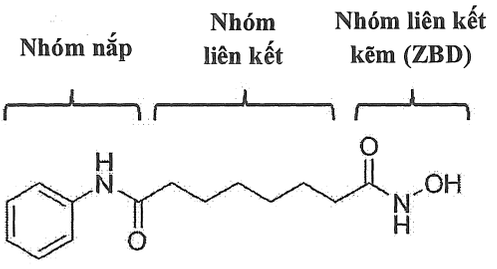
Các chất ức chế HDAC khác nhau hiện đang ở giai đoạn phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay chỉ có các chất ức chế HDAC không chọn lọc được biết đến như một tác nhân chống ung thư. Vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) đã được phê duyệt là tác nhân điều trị ung thư hạch tế bào T ở da, trong khi panobinostat (LBH-589) đã được phê duyệt là tác nhân điều trị bệnh đa u tủy. Tuy nhiên, được biết rằng các chất ức chế HDAC không chọn lọc thường gây ra tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn nôn và tương tự ở liều cao (Piekarz et al, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Có báo cáo rằng các tác dụng phụ là do ức chế HDAC loại I. Do các tác dụng phụ, v.v., các chất ức chế HDAC không chọn lọc đã bị hạn chế phát triển thuốc trong các lĩnh vực khác ngoài tác nhân chống ung thư (Witt et al, Cancer Letters 277, (2009), 8-21).

Trong khi đó, có báo cáo rằng sự ức chế chọn lọc của HDAC loại II không cho thấy độc tính, điều này đã xảy ra trong quá trình ức chế HDAC loại I. Trong trường hợp phát triển các chất ức chế HDAC chọn lọc, nó sẽ có khả năng giải quyết các tác dụng phụ như độc tính, v.v., gây ra bởi sự ức chế không chọn lọc của HDAC. Theo đó, có khả năng các chất ức chế HDAC chọn lọc có thể được phát triển như một tác nhân điều trị hiệu quả cho các bệnh khác nhau (Matthias et al, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701).

HDAC6, một trong những HDAC loại IIb, được biết là hiện diện chủ yếu trong tế bào chất và chứa protein tubulin, do đó tham gia vào quá trình khử axetyl của một số chất nền không phải histon (HSP90, cortactin, v.v.) (Yao et al, Mol. Cell 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai vùng xúc tác, trong đó vùng ngón tay kẽm của đầu C có thể liên kết với một protein được ubiquitin hóa. HDAC6 được biết là có một số protein không phải histon làm chất nền, và do đó đóng vai trò quan trọng trong các bệnh khác nhau như ung thư, bệnh viêm nhiễm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh và những bệnh tương tự (Santo et al, Blood 2012 119, 2579-2589; Vishwakarma et al, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al, *J.* Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8).

Một đặc điểm cấu trúc mà các chất ức chế HDAC khác nhau có điểm chung là bao gồm nhóm nắp, nhóm liên kết và nhóm liên kết kẽm (zinc binding group, ZBG) như được thể hiện trong cấu trúc sau đây của vorinostat. Nhiều nhà nghiên cứu đã tiến hành nghiên cứu hoạt tính ức chế và tính chọn lọc của enzym thông qua sự biến đổi cấu trúc của nhóm nắp và nhóm liên kết. Trong các nhóm, người ta biết rằng nhóm liên kết kẽm đóng vai trò

quan trọng hơn trong hoạt động ức chế và tính chọn lọc của enzym (Wiest et al, *J.* Org. Chem. 2013 78: 5051-5055; Methot et al, Bioorg. Med.Chem.Lett.2008, 18, 973-978).



Hầu hết nhóm liên kết kẽm nêu trên bao gồm axit hydroxamic hoặc benzamit, trong đó các dẫn xuất của axit hydroxamic cho thấy tác dụng ức chế HDAC mạnh, nhưng có vấn đề về khả dụng sinh học thấp và hoạt động ngoài mục tiêu nghiêm trọng. Benzamit có chứa anilin, và do đó có một vấn đề là nó có thể tạo ra các chất chuyển hóa độc hại trong cơ thể (Woster et al, Med. Chem. Commun. 2015, tài liệu công bố trực tuyến).

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

<Tham khảo kỹ thuật liên quan>

<Tài liệu patent>

Patent có số công bố quốc tế WO 2011/091213 (công bố vào ngày 28 tháng 7 năm 2011): ACY-1215

Patent có số công bố quốc tế WO 2011/011186 (công bố vào ngày 27 tháng 1 năm 2011): Tubastatin

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/052110 (công bố vào ngày 11 tháng 4 năm 2013): Sloan-K

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/041407 (công bố vào ngày 28 tháng 3 năm 2013): Cellzome

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/134467 (công bố vào ngày 12 tháng 9 năm 2013): Kozi

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/008162 (công bố ngày 17 tháng 1 năm 2013): Novartis

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/080120 (công bố ngày 06/06/2013): Novartis

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/066835 (công bố ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/066838 (công bố ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/066833 (công bố ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Patent có số công bố quốc tế WO 2013/066839 (công bố ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất một phương pháp để điều chế hợp chất nêu trên.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của HDAC6.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất cách sử dụng hợp chất nêu trên để điều chế thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của HDAC6.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của HDAC6, bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của các hợp chất nêu trên.

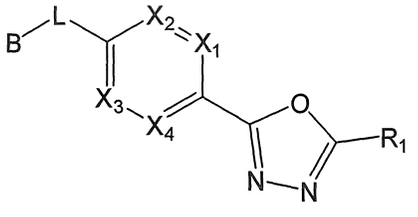
Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất cách sử dụng hợp chất nêu trên để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của HDAC6.

Để đạt được các mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất dẫn xuất oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6) và đã sử dụng hợp chất này để ức chế hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của HDAC6, nhờ đó thực hiện được sáng chế.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I

Sáng chế có thể đề xuất hợp chất có công thức I dưới đây, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức I]



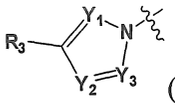
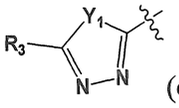
trong đó

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

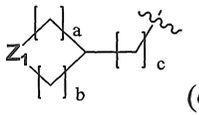
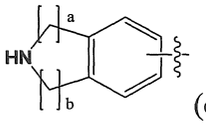
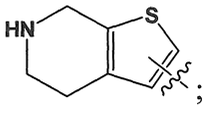
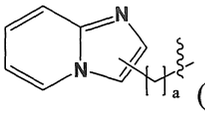
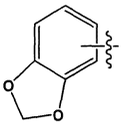
A là H hoặc halogen;

L là C1-C2 anlkylen;

R_1 là CF_2H hoặc CF_3;

B là  (ở đây, Y_1 là CR_2 hoặc N, Y_2 và Y_3 độc lập là CR' hoặc N, và R' là H hoặc C1-C5 alkyl), hoặc  (ở đây, Y 1 là O hoặc NR_2);

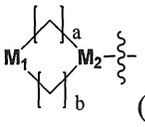
R_2 là H hoặc C1-C5 alkyl, trong đó ít nhất một H của C1-C5 alkyl có thể được thế bằng OH hoặc $N(C1\text{-}C5\ alkyl)_2$;

R_3 là halogen; C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl;  (ở đây a, b và c độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3, trong đó a và b không thể đồng thời bằng 0 và Z_1 là CH_2, NH hoặc O); C4-C6 xycloalkenyl; C6-C12 aryl; heteroaryl từ 5 đến 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S;  (ở đây, a và b độc lập là các số nguyên 1 hoặc 2);  ;  (ở đây, a là số nguyên 0, 1 hoặc 2);  hoặc pyridinon;

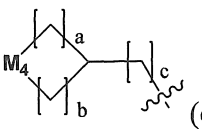
ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng halogen hoặc $-(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

Q1 là một liên kết đơn, $-SO_2$-, -NH-, -N(C1-C5 alkyl)-, -NHC(=O)-, -N(C1-C5 alkyl)C(=O)- hoặc -C(=O)-;

Q2 là một liên kết đơn, C1-C5 alkylen, -NH-, -(C1-C5 alkylen)-NH-C(=O)- hoặc -N(C1-C5 alkyl)-;

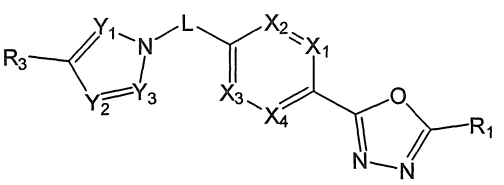
Ra là OH; C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl; $-NR_4R_5$ (ở đây, R_4 và R_5 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); C1-C5 alkoxy;  (ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O,

NH hoặc SO_2 và M_2 là CH hoặc N);  (ở đây M_3 là CH hoặc N); diazabixycloheptan; hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 nguyên tử bao gồm 1 đến 3 của N; và

ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng OH; halogen; C1-C5 alkyl;  (ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen, C1-C5 alkyl, C3-C6 xycloalkyl hoặc -C(=O)-O(C1-C5 alkyl)); C1-C6 haloalkyl; $-NR_6R_7$ (ở đây, R_6 và R_7 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).

Theo một phương án, hợp chất được biểu diễn bằng công thức I nêu trên có thể bao gồm hợp chất được biểu diễn bằng công thức II dưới đây:

[Công thức II]



trong đó X_1 đến X_4, L, R_1, R_3 và Y_1 đến Y_3 của công thức I tương tự với định nghĩa trong công thức I.

Theo một phương án, trong công thức II nêu trên,

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

A là H hoặc halogen;

L là alkylen C1-C2;

R_1 là CF_2H hoặc CF_3;

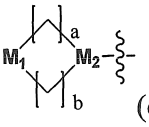
Y_1 là CH hoặc N;

R_3 là phenyl; heteroaryl 6 hoặc 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N và O; hoặc pyridinon;

ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng halogen hoặc $-(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

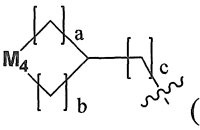
Q1 là một liên kết đơn, -NH-, -NHC(=O)- hoặc -C(=O)-;

Q2 là một liên kết đơn, hoặc -N(C1-C5 alkyl)-;

Ra là C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl; $-NR_4R_5$ (ở đây, R_4 và R_5 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); C1-C5 alkoxy; 

(ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O, NH hoặc SO_2 và M_2 là CH hoặc N); hoặc 

(ở đây, M_3 là CH hoặc N); và

ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng C1-C5 alkyl; 

(ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen hoặc C1-C5 alkyl); $-NR_6R_7$ (ở đây, R_6 và R_7 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).

Theo một phương án, trong công thức II nêu trên,

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

A là H hoặc halogen;

L là alkylen C1-C2;

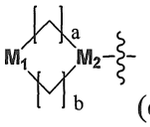
R_1 là CF_2H;

Y_1 là CH;

R_3 là phenyl; hoặc heteroaryl 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một N;

ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng-$(CH_2)_n$-Q1-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

Q1 là một liên kết đơn, NH hoặc -NHC(=O)-;

Ra là 

(ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O hoặc NH và M_2 là N) hoặc C1-C5 haloalkyl; và

ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng C1-C5 alkyl.

Chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức I, cách sử dụng và phương pháp điều trị bằng cách sử dụng chế phẩm này

Sáng chế có thể đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó như một thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, sáng chế có thể đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6, bao gồm hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó như một thành phần hoạt tính.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ức chế chọn lọc histon deaxetylaza 6, do đó cho thấy hiệu quả rõ rệt trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6.

Các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6 có thể bao gồm ung thư, bệnh viêm nhiễm, bệnh tự miễn dịch, bệnh thần kinh hoặc thoái hóa thần kinh, cụ thể là ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư não, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, da ung thư, ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm, ung thư biểu mô u nguyên bào thần kinh đệm, bệnh bạch cầu, ung thư hạch, đa u tủy, ung thư rắn, bệnh Wilson, mất điều hòa tiểu não cột sống, bệnh prion, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh amyloidosis, bệnh Alzheimer, bệnh gan do rượu, cột sống teo cơ, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm xương khớp, ngoài các triệu chứng hoặc bệnh liên quan đến chức năng bất thường của histon deaxetylaza.

Một ví dụ về các bệnh do histon deaxetylaza gây ra có thể bao gồm các bệnh truyền nhiễm, ung thư, bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa, rối loạn hành vi và tâm thần, bệnh thần kinh, bệnh mắt và phần phụ mắt, bệnh tim mạch, bệnh hô hấp, rối loạn tiêu hóa, bệnh da và mô dưới da., bệnh hệ thống cơ xương và mô liên kết, hoặc quái thai, dị dạng và sai lệch nhiễm sắc thể.

Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa có thể là bệnh Wilson, amyloidosis hoặc tiểu đường, rối loạn tâm thần và hành vi có thể là trầm cảm hoặc hội chứng Rett, và bệnh thần kinh có thể là teo hệ thần kinh trung ương, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn vận động, bệnh thần kinh, bệnh thần kinh vận động hoặc bệnh hủy myelin hệ thần kinh trung ương, bệnh phần phụ mắt và mắt có thể là viêm màng bồ đào, bệnh da và mô dưới da có thể là bệnh vảy nến, bệnh hệ cơ xương và mô liên kết có thể là viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp hoặc lupus ban đỏ hệ thống, quái thai, dị dạng và sai lệch nhiễm sắc thể có thể là bệnh thận đa nang trội nhiễm sắc thể thường, bệnh truyền nhiễm có thể là bệnh prion, bệnh ung thư có thể là khối u lành tính hoặc khối u ác tính, bệnh tim mạch có thể là rung tâm nhĩ hoặc đột quỵ, bệnh đường hô hấp có thể là bệnh hen suyễn và bệnh tiêu hóa có thể là bị bệnh gan do rượu, viêm ruột di biển, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét ruột.

Các muối dược dụng nêu trên giống với được mô tả trong các muối dược dụng của hợp chất được biểu diễn bằng công thức I của sáng chế.

Đối với việc sử dụng hợp chất này, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một loại chất mang dược dụng, ngoài hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó. Trong trường hợp này, chất mang dược dụng được sử dụng có thể bao gồm dung dịch muối, nước tiệt trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch maltodextrin, glyxerin, etanol và hỗn hợp của ít nhất một thành phần của chúng, cùng với việc bổ sung thành phần khác các chất phụ gia thông thường như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm khuẩn, v.v., nếu cần. Ngoài ra, các chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn có thể được thêm vào để bào chế thành các dạng thuốc tiêm như dung dịch nước, hỗn dịch, nhũ tương, v.v., thuốc viên, viên nang, hạt hoặc viên nén. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể là miếng dán, thuốc dạng lỏng, viên nén, viên nang, hạt, viên nén, thuốc đạn, v.v. Các chế phẩm này có thể được điều chế theo phương pháp thông thường được sử dụng để bào chế trong lĩnh vực này hoặc theo phương pháp được đề cập trong Remington's

Pharmaceutical Science (bản mới nhất), Merck Publishing Company, Easton PA, và chế phẩm có thể được bào chế thành nhiều chế phẩm khác nhau tùy theo từng bệnh hoặc từng thành phần.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc ngoài đường uống (ví dụ, được tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, trong màng bụng hoặc tại chỗ) theo một phương pháp nhắm mục tiêu, trong đó liều lượng của chúng thay đổi trong phạm vi tùy thuộc vào cân nặng, tuổi tác, giới tính của bệnh nhân, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh, v.v. Liều lượng hàng ngày của hợp chất được biểu diễn bằng công thức I theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg/kg, tốt hơn là từ 5 đến 100 mg/kg, và có thể được sử dụng một lần trong ngày hoặc nhiều lần trong ngày bằng cách chia liều lượng hàng ngày của hợp chất.

Dược phẩm theo sáng chế nêu trên có thể còn chứa ít nhất một thành phần hoạt tính, cho thấy tác dụng chữa bệnh tương tự, ngoài hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế có thể đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6, bao gồm bước sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" có thể dùng để chỉ lượng hợp chất được biểu diễn bằng công thức I nêu trên, mà có hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6.

Ngoài ra, sáng chế có thể đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc HDAC6 bằng cách sử dụng hợp chất có công thức I nêu trên, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó cho động vật có vú bao gồm cả con người.

Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6 theo sáng chế có thể bao gồm không chỉ xử lý các bệnh trước khi biểu hiện các triệu chứng, mà còn ức chế hoặc tránh các triệu chứng đó bằng cách sử dụng hợp chất có công thức I nêu trên. Trong việc kiểm soát bệnh, liều phòng ngừa hoặc điều trị của một

thành phần hoạt tính nhất định có thể khác nhau tùy thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh và cách sử dụng thành phần hoạt tính đó. Liều lượng và tần suất của chúng có thể khác nhau tùy thuộc vào độ tuổi, cân nặng và phản ứng của từng bệnh nhân. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng lựa chọn liều lượng và cách sử dụng phù hợp, khi xem xét các yếu tố đó một cách tự nhiên. Ngoài ra, phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6 theo sáng chế còn có thể bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của hoạt chất bổ sung, hữu ích trong việc điều trị bệnh, cùng với hợp chất được biểu diễn bằng công thức trên I, trong đó hoạt chất bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng bổ trợ cùng với hợp chất có công thức I nêu trên.

Sáng chế cũng có thể đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó để điều chế thuốc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6. Hợp chất có công thức I nêu trên để điều chế thuốc có thể được kết hợp với tá dược, chất pha loãng, chất mang, v.v... được chấp nhận, và có thể được điều chế thành một chất phức hợp cùng với các hoạt chất khác, do đó có tác dụng tổng hợp của các thành phần hoạt tính.

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

Theo sáng chế, hợp chất có công thức I nêu trên, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó có thể ức chế chọn lọc HDAC6, do đó có tác dụng đáng kể trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt động của histon deaxetylaza 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn. Nói cách khác, tất cả tổ hợp của các yếu tố khác nhau được tiết lộ trong sáng chế đều thuộc phạm vi của sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi những yếu tố này.

Trong sáng chế, "Cx-Cy" (ở đây, x và y là một số nguyên từ 1 trở lên) dùng để chỉ số lượng cacbon. Ví dụ: C1-C5 alkyl đề cập đến alkyl có 1 hoặc nhiều hơn và 5 nguyên tử cacbon trở xuống, và C6-C12 aryl đề cập đến aryl có 6 hoặc nhiều hơn và 12 nguyên tử cacbon trở xuống.

Trong sáng chế, "halogen" dùng để chỉ F, Cl, Br hoặc I.

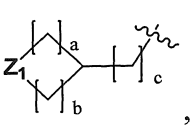
Theo sáng chế, "alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, v.v.

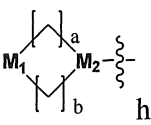
Theo sáng chế, "alkylen" có nghĩa là nhóm chức hóa trị hai được tạo ra từ alkyl (bao gồm cả mạch thẳng và mạch nhánh) như được xác định ở trên.

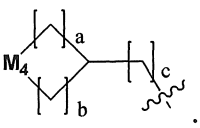
Theo sáng chế, "haloalkyl" có nghĩa là một nhóm chức, trong đó ít nhất một H của alkyl như được xác định ở trên (bao gồm cả mạch thẳng và mạch nhánh) được thế bằng halogen. Ví dụ, haloalkyl có thể bao gồm-CF_3, -CF_2H hoặc -CFH_2.

Theo sáng chế, "xycloalkyl" có thể là xycloalkyl đơn vòng hoặc xycloalkyl đa vòng. Số cacbon của xycloalkyl có thể là 3 hoặc hơn và 9 hoặc ít hơn.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl" có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng hoặc heteroxycloalkyl đa vòng, và heteroxycloalkyl có thể là vòng có từ 3 đến 9 nguyên tử.

Theo sáng chế, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể được biểu diễn bằng công thức chung là 

, 

hoặc 

. Ví dụ về xycloalkyl có thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Ví dụ về heteroxycloalkyl có thể bao gồm propylen bị oxy hóa, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azetidin, piperidin, pyrrolidin, v.v..., nhưng không giới hạn ở đây.

Theo sáng chế, "aryl" dùng để chỉ nhóm chức thơm đơn vòng hoặc đa vòng được tạo thành chỉ từ cacbon và hydro, và số cacbon của aryl có thể là 6 hoặc nhiều hơn và 12 hoặc ít hơn. Ví dụ về aryl có thể bao gồm phenyl, naphtyl, v.v., nhưng không giới hạn ở đây.

Theo sáng chế, "heteroaryl" dùng để chỉ dị đơn vòng hoặc dị đa vòng trong đó ít nhất một cacbon của nhóm chức thơm đơn vòng hoặc đa vòng được thế bằng một dị nguyên tử, và có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Một ví dụ về dị nguyên tử có thể bao gồm nitơ (N), oxy (O), lưu huỳnh (S), v.v. Heteroaryl có thể là vòng có 5 đến 10 nguyên tử hoặc 5 đến 9

nguyên tử. Khi heteroaryl bao gồm ít nhất hai dị nguyên tử, hai dị nguyên tử hoặc nhiều hơn có thể giống hoặc khác nhau. Một ví dụ về heteroaryl có thể bao gồm thiophen, benzothiophen, indazol, furan, benzofuran, indol, pyrazol, pyridin, imidazopyridin, pyrimidin, pyrrolopyridin, imidazol, benzoimidazol, thiazol, oxazol, oxadiazol, triazol, pyrizin, bipyridin, triazin, pyridazin, pyrazin, quinolin, quinazolin hoặc isoquinolin, nhưng không giới hạn ở đây.

Theo sáng chế, " —§— " biểu diễn một phần được kết nối.

Theo sáng chế, muối dược dụng có thể đề cập đến muối thường được sử dụng trong ngành dược phẩm, ví dụ, muối ion vô cơ được điều chế từ canxi, kali, natri, magiê hoặc tương tự; muối của axit vô cơ được điều chế từ axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric, axit sunfuric hoặc tương tự; muối axit hữu cơ được điều chế từ axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbric, axit cacbonic, axit vanillic, axit hydroiodic, v.v.; muối của axit sulfonic được điều chế từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic hoặc tương tự; muối của axit amin điều chế từ glyxin, arginin, lysin...; muối amin điều chế từ trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, v.v.; và tương tự, nhưng các loại muối được đề cập trong sáng chế không chỉ giới hạn ở những loại muối được liệt kê.

Theo sáng chế, các muối tốt hơn là có thể bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic, axit phosphoric, axit sulfuaic, axit tartaric, v.v.

Ví dụ, muối dược dụng theo sáng chế có thể là muối của hợp chất 3867 theo sáng chế.

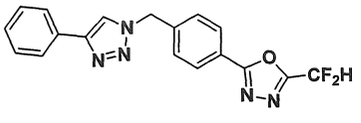
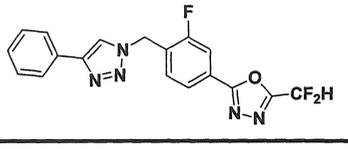
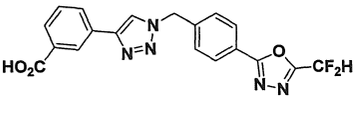
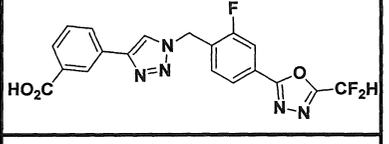
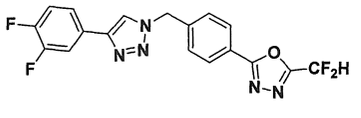
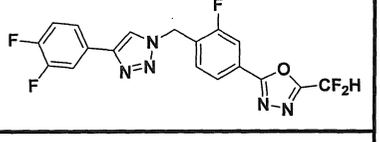
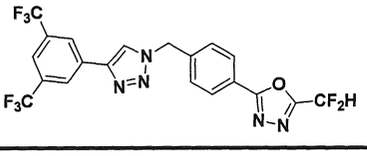
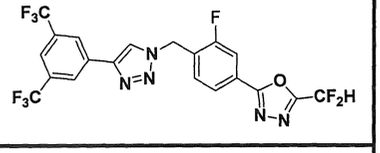
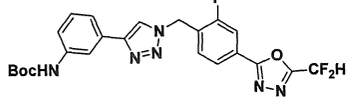
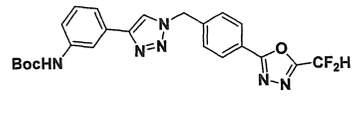
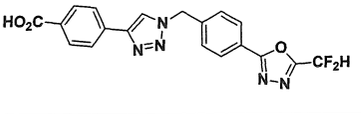
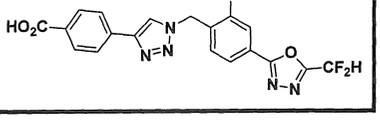
Hợp chất được biểu diễn bằng công thức I của sáng chế có thể chứa ít nhất một cacbon không đối xứng, và do đó có thể hiện diện dưới dạng raxemic, hỗn hợp raxemic, đồng phân đối quang đơn, hỗn hợp của đồng phân không đối quang và đồng phân không đối quang tương ứng của chúng. Các đồng phân như vậy của hợp chất được biểu diễn bằng công thức I có thể được tách ra bằng cách tự phân tách theo kỹ thuật liên quan, ví dụ, bằng

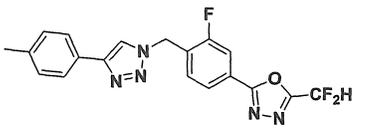
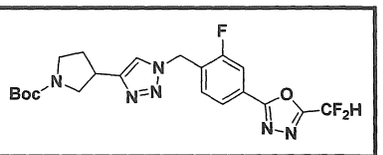
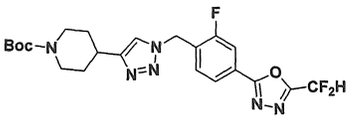
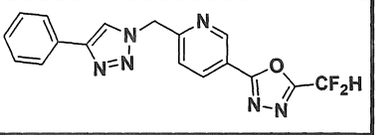
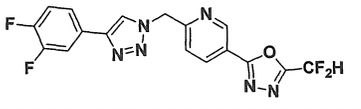
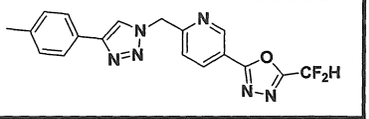
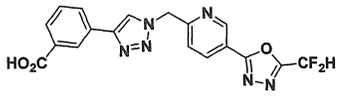
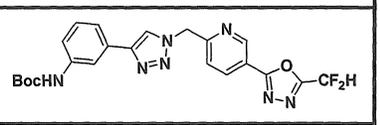
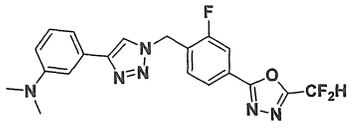
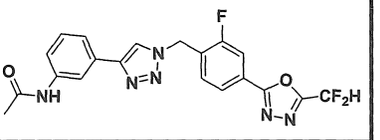
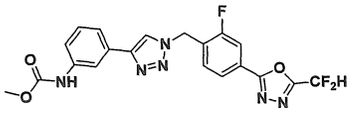
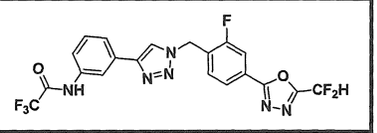
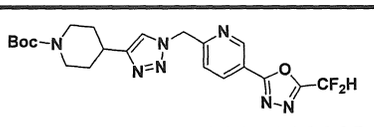
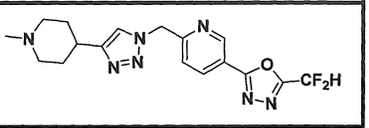
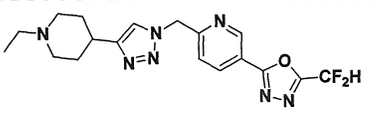
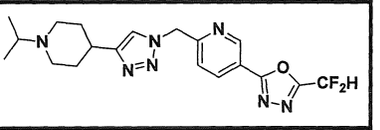
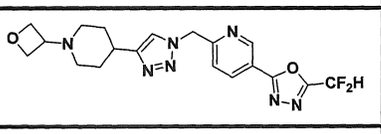
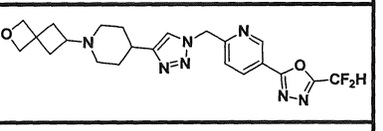
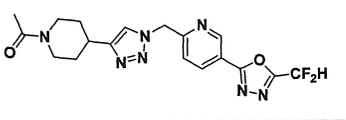
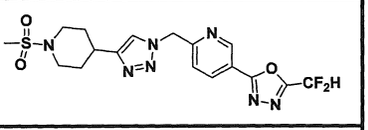
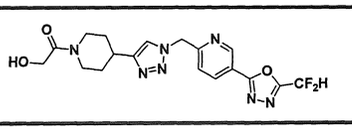
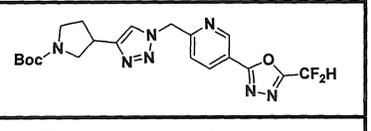
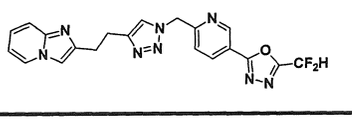
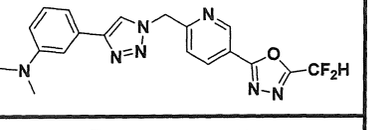
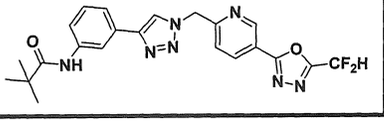
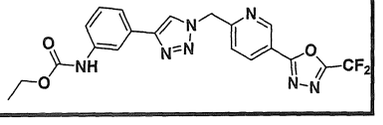
sắc ký cột, HPLC hoặc phương pháp tương tự. Ngoài ra, các đồng phân lập thể tương ứng của hợp chất được biểu diễn bằng công thức I có thể được tổng hợp đặc hiệu lập thể với dãy nguyên liệu và/hoặc thuốc thử tinh khiết quang học ban đầu đã biết.

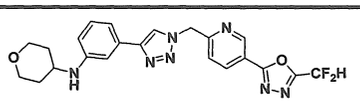
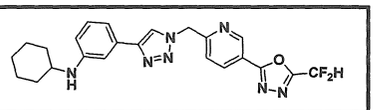
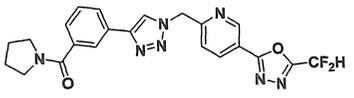
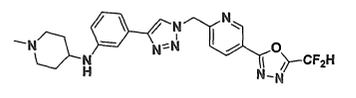
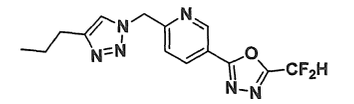
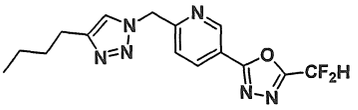
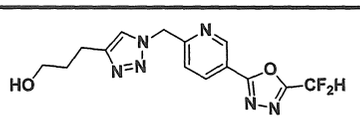
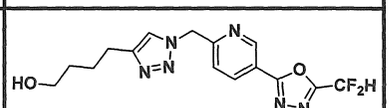
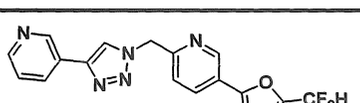
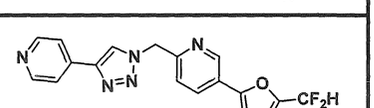
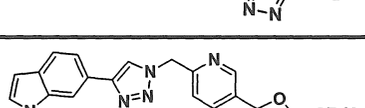
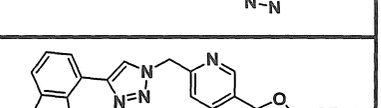
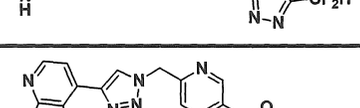
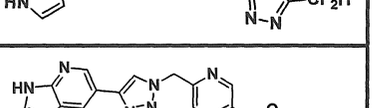
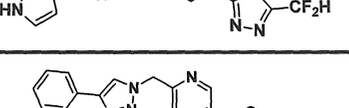
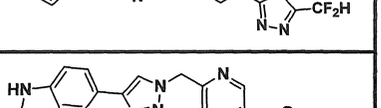
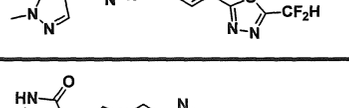
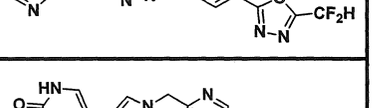
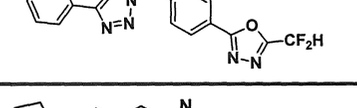
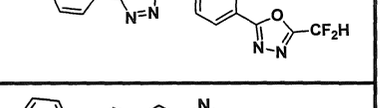
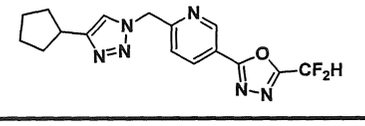
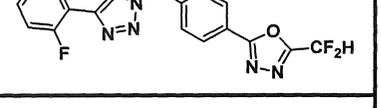
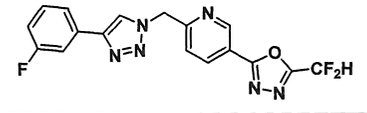
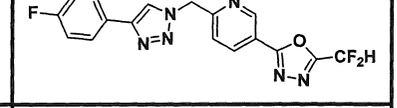
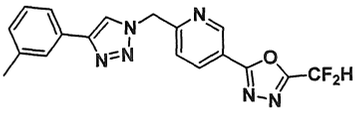
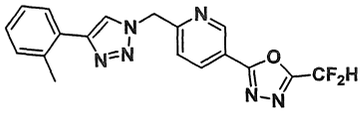
Theo sáng chế, "đồng phân lập thể" bao gồm đồng phân không đối quang và đồng phân quang học (đồng phân đối quang), trong đó đồng phân quang học không chỉ bao gồm đồng phân đối quang, mà còn hỗn hợp của đồng phân đối quang và thậm chí cả đồng raxemic.

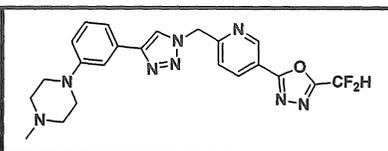
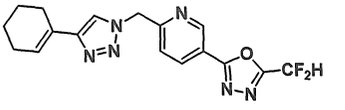
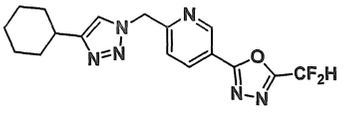
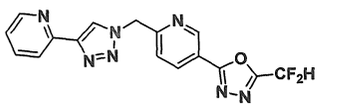
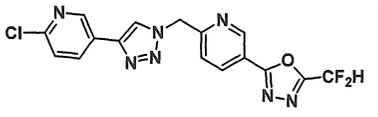
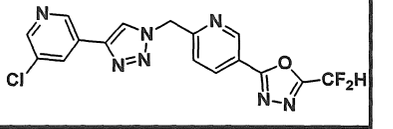
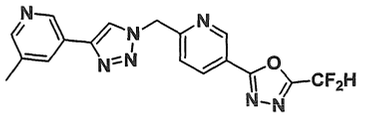
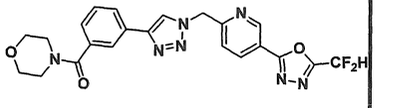
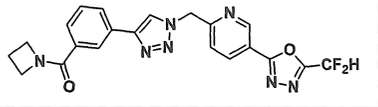
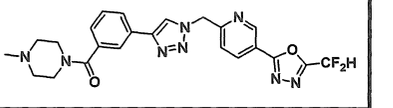
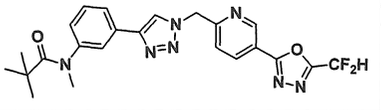
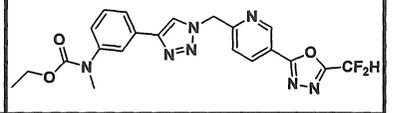
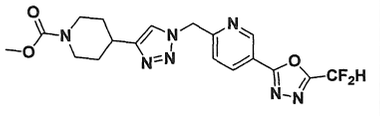
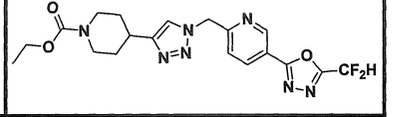
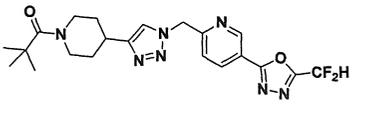
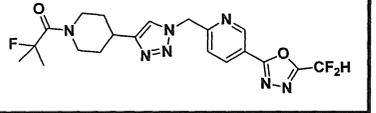
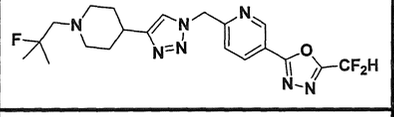
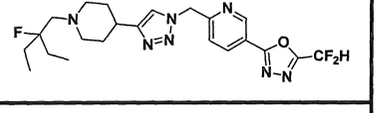
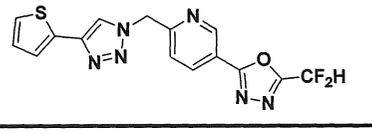
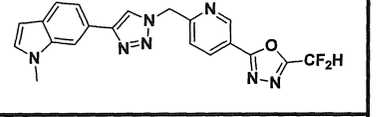
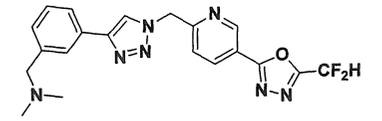
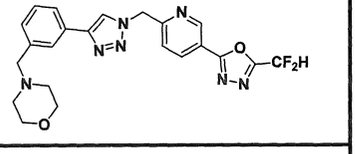
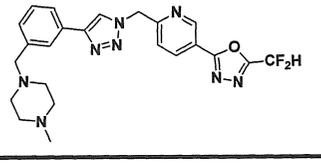
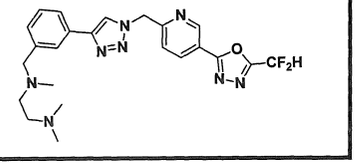
Hợp chất được biểu diễn bằng công thức I của sáng chế có thể là hợp chất bất kỳ được chọn từ các hợp chất được nêu trong bảng 1 dưới đây.

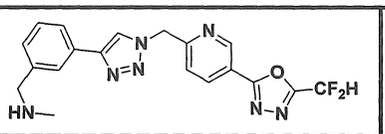
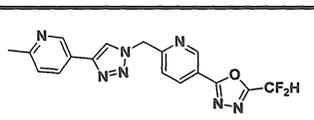
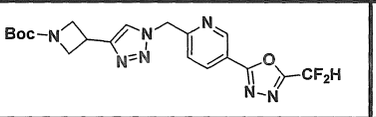
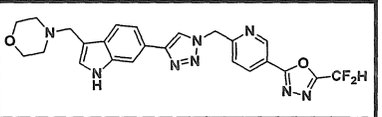
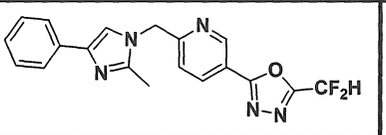
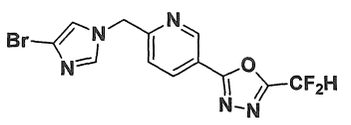
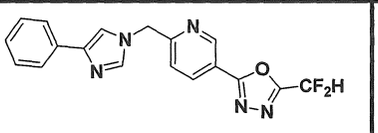
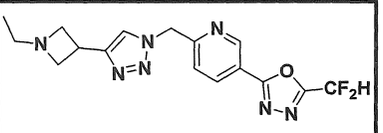
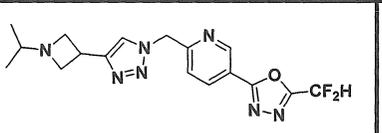
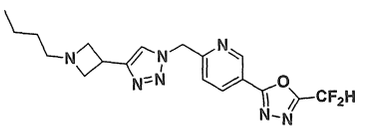
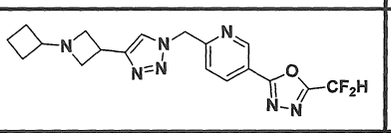
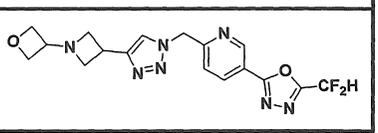
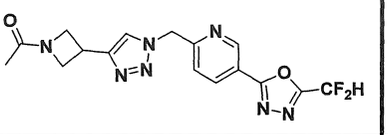
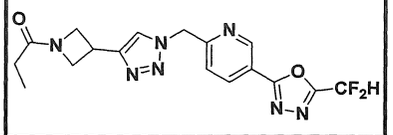
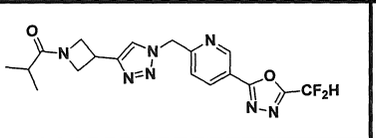
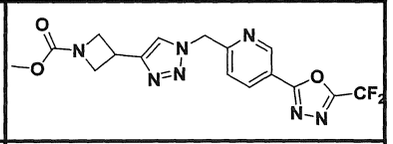
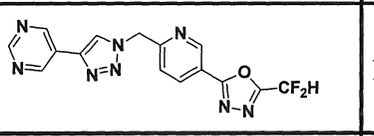
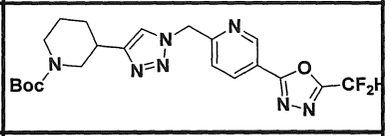
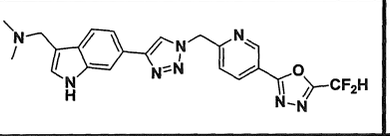
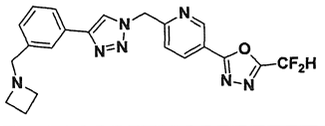
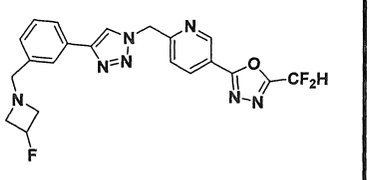
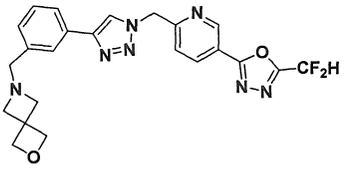
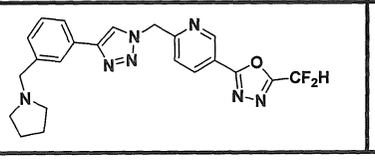
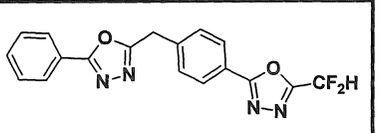
【Bảng 1】

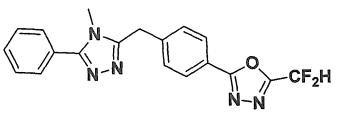
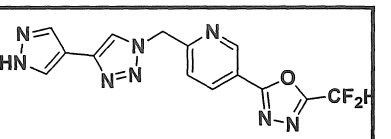
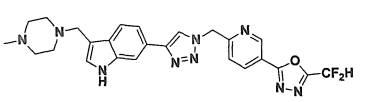
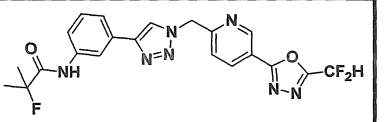
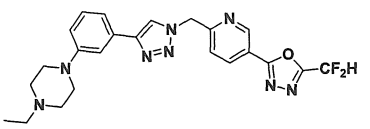
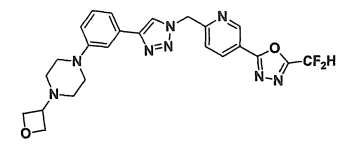
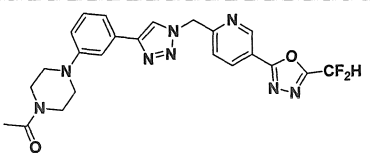
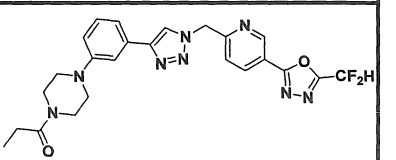
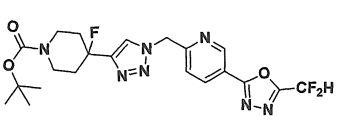
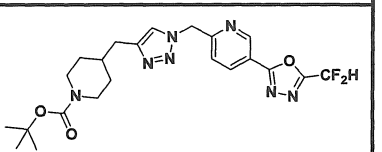
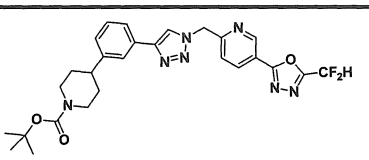
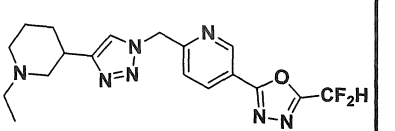
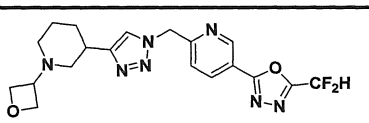
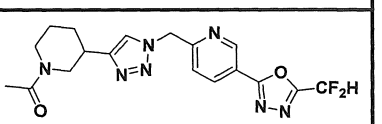
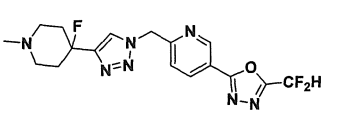
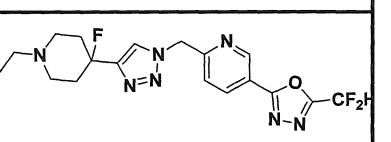
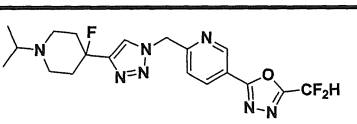
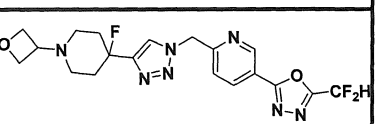
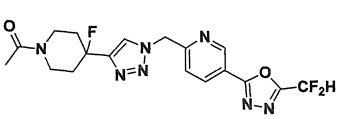
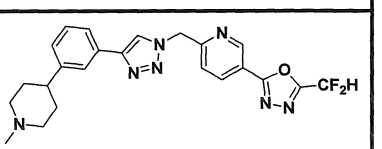
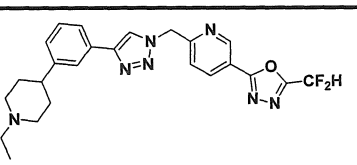
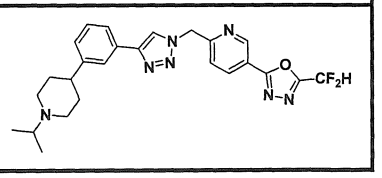
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	3657		2	3658	
3	3659		4	3660	
5	3661		6	3662	
7	3695		8	3696	
9	3697		10	3698	
11	3731		12	3732	

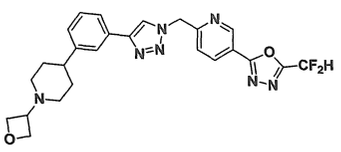
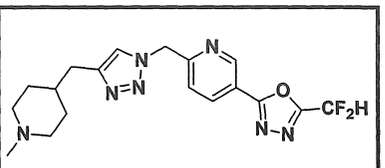
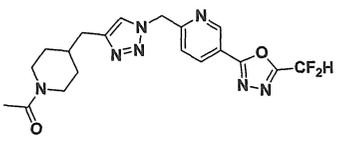
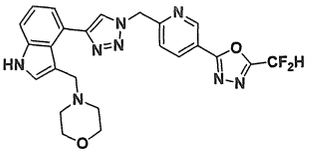
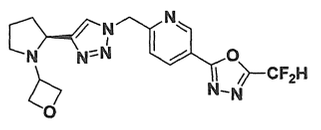
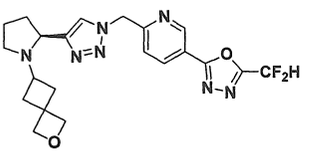
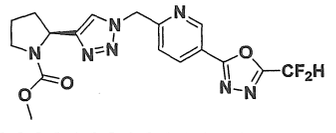
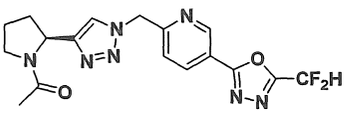
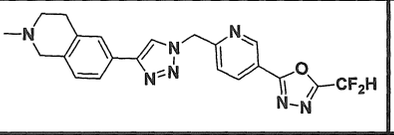
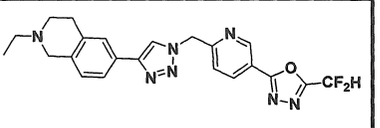
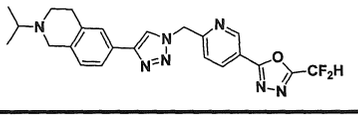
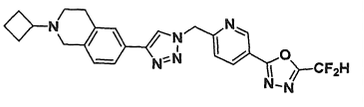
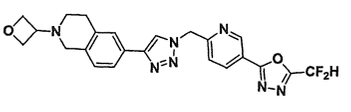
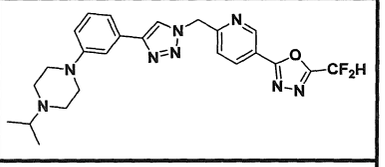
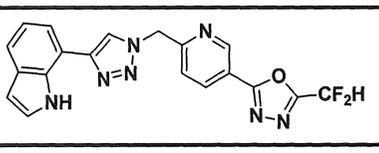
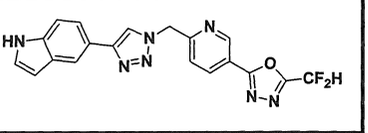
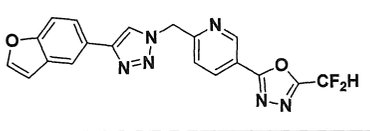
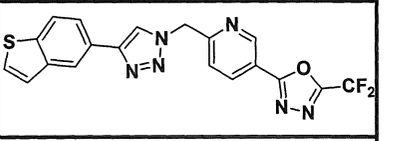
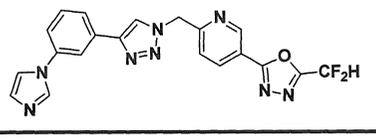
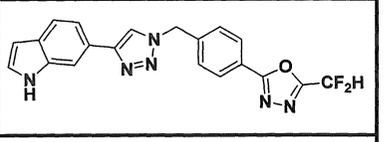
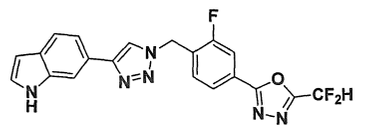
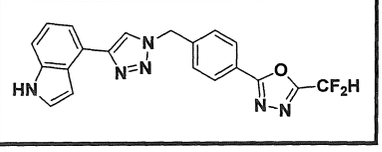
13	3733		14	3734	
15	3735		16	3736	
17	3737		18	3738	
19	3739		20	3741	
21	3774		22	3775	
23	3776		24	3777	
25	3805		26	3806	
27	3807		28	3808	
29	3809		30	3810	
31	3811		32	3812	
33	3813		34	3820	
35	3822		36	3824	
37	3825		38	3826	

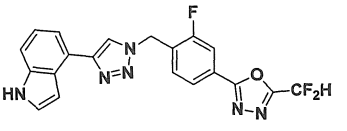
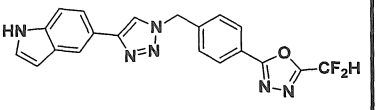
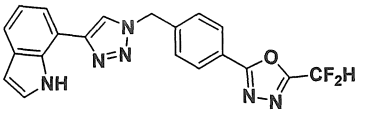
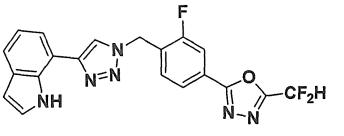
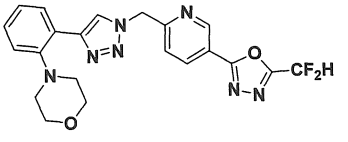
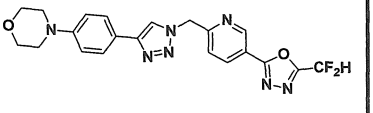
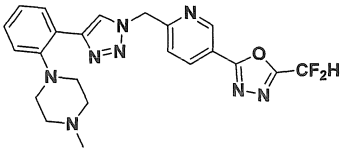
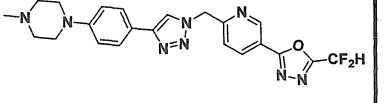
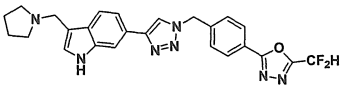
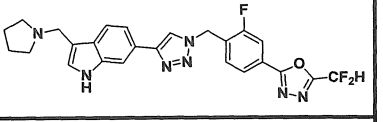
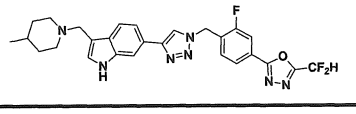
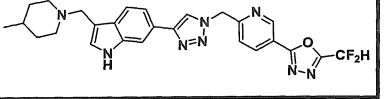
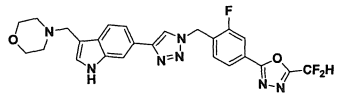
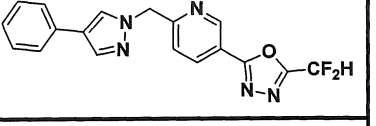
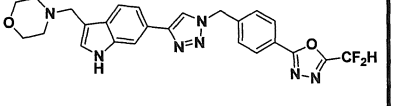
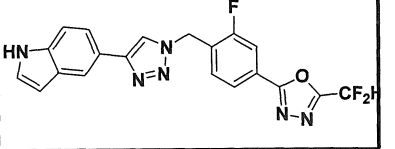
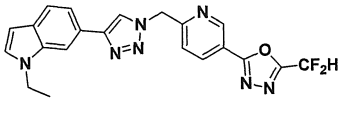
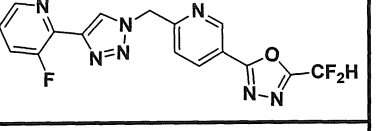
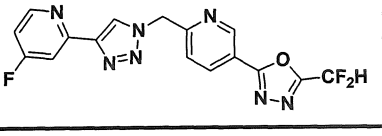
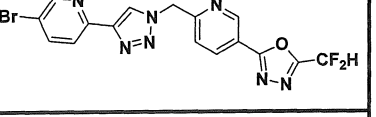
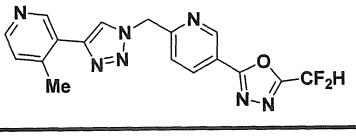
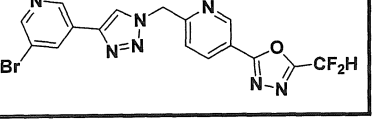
39	3827		40	3828	
41	3829		42	3830	
43	3831		44	3832	
45	3833		46	3834	
47	3835		48	3837	
49	3838		50	3839	
51	3840		52	3841	
53	3842		54	3843	
55	3844		56	3845	
57	3846		58	3853	
59	3854		60	3855	
61	3856		62	3860	
63	3861		64	3866	

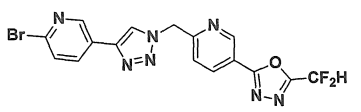
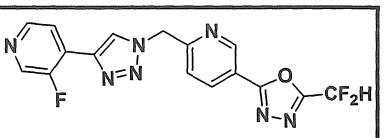
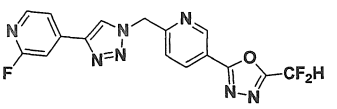
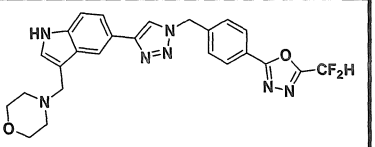
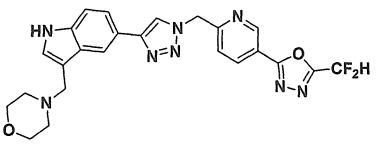
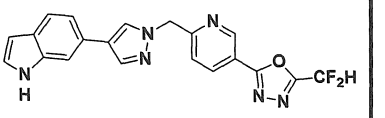
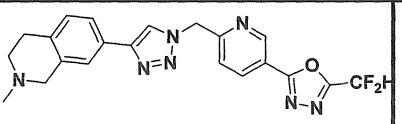
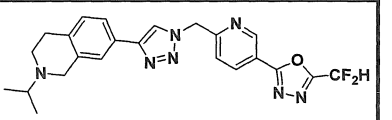
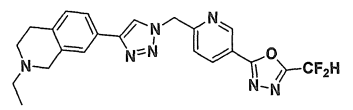
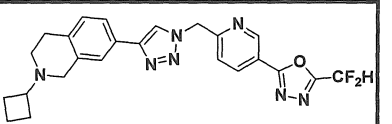
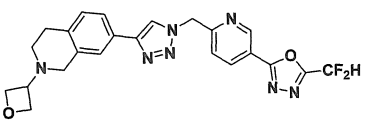
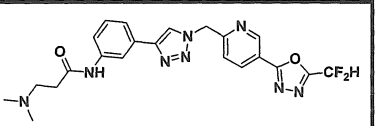
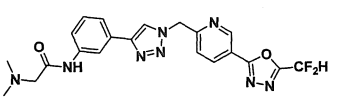
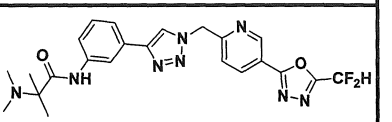
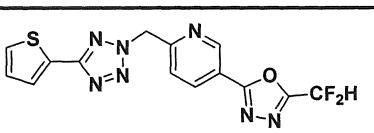
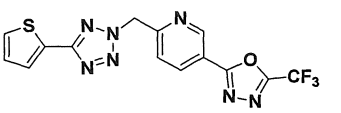
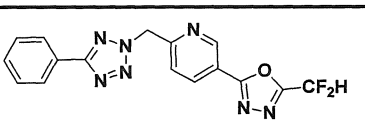
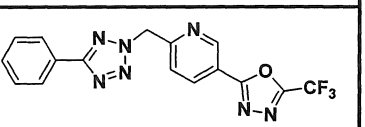
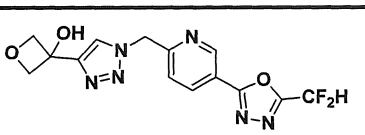
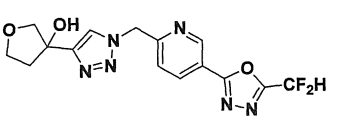
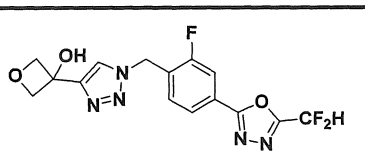
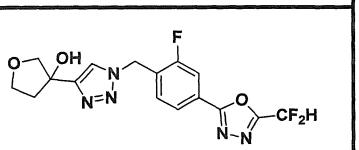
65	3867		66	3879	
67	3880		68	3881	
69	3882		70	3883	
71	3884		72	3885	
73	3886		74	3887	
75	3889		76	3890	
77	3891		78	3892	
79	3893		80	3894	
81	3895		82	3896	
83	3902		84	3914	
85	3915		86	3916	
87	3917		88	3918	

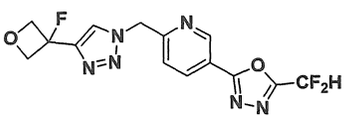
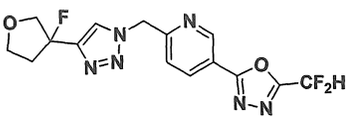
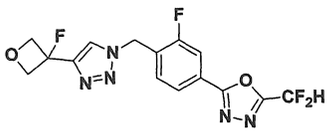
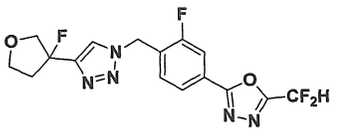
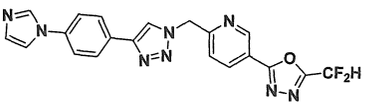
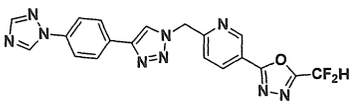
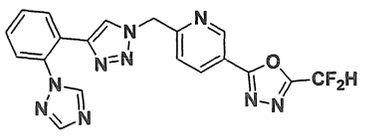
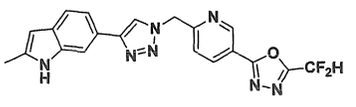
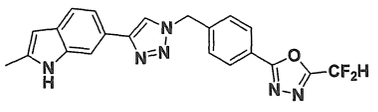
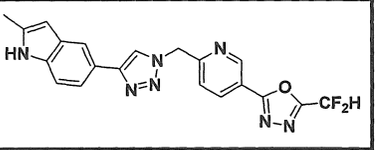
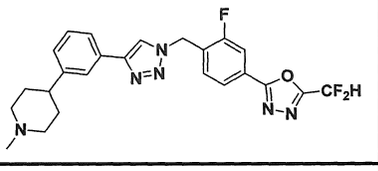
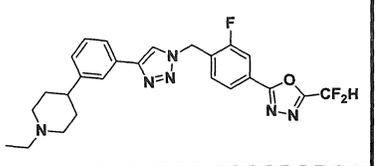
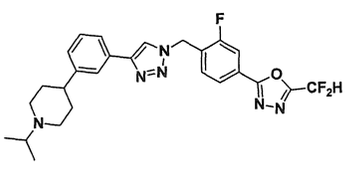
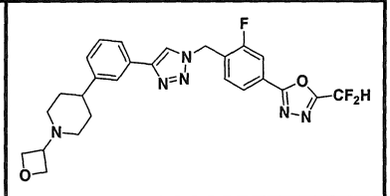
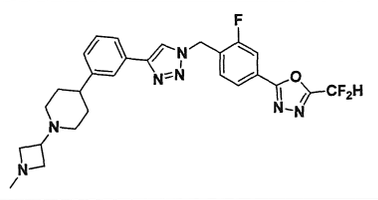
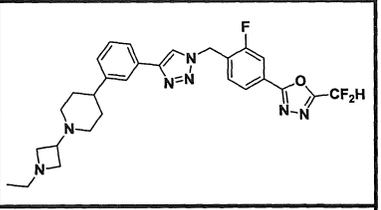
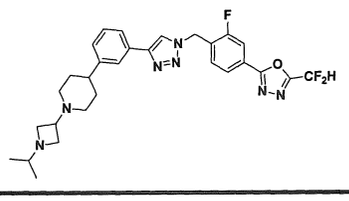
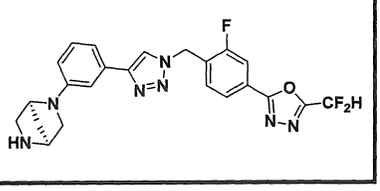
89	3919		90	3925	
91	3926		92	3944	
93	3945		94	3949	
95	3950		96	3951	
97	3952		98	3953	
99	3954		100	3955	
101	3956		102	3957	
103	3958		104	3959	
105	3960		106	3961	
107	3962		108	3963	
109	3964		110	3965	
111	3966		112	3980	

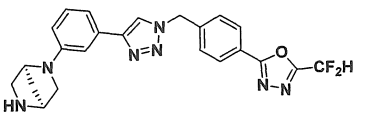
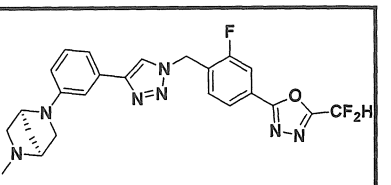
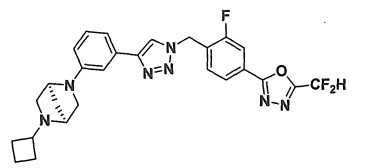
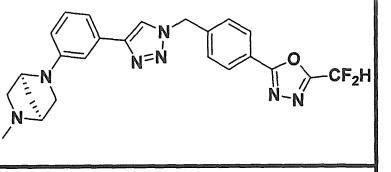
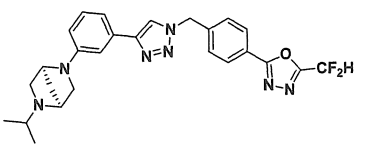
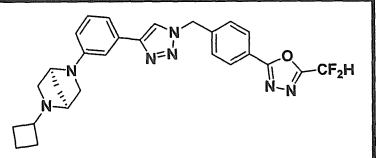
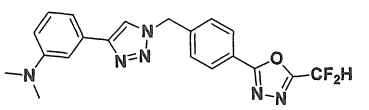
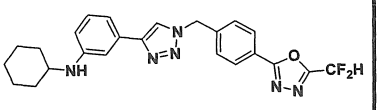
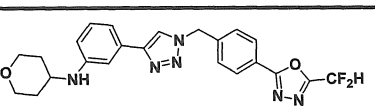
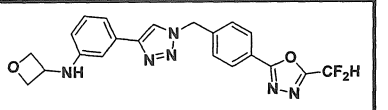
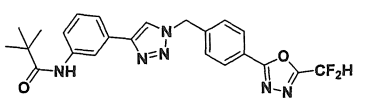
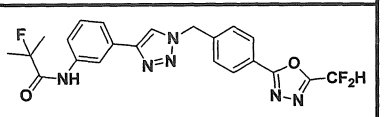
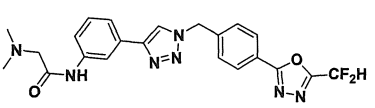
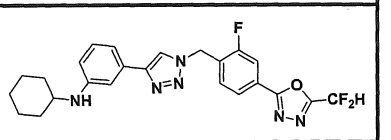
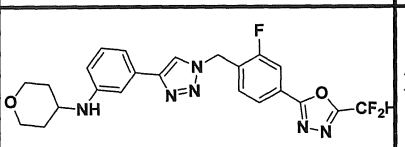
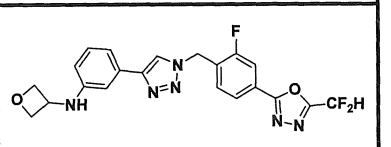
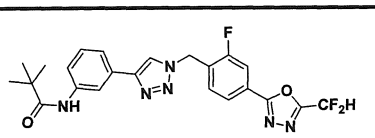
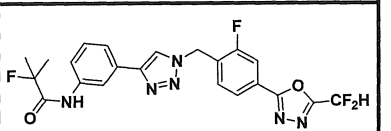
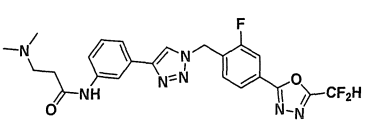
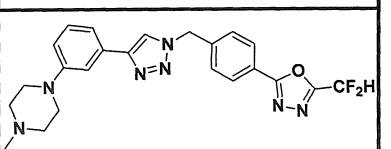
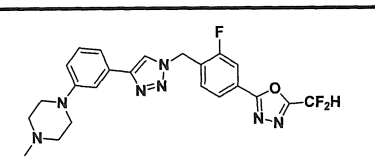
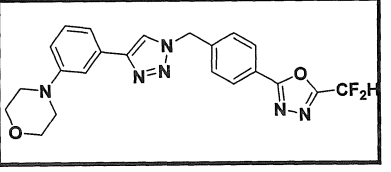
113	3981		114	3985	
115	3986		116	3987	
117	3988		118	3989	
119	3990		120	3991	
121	3999		122	4000	
123	4001		124	4002	
125	4003		126	4004	
127	4005		128	4006	
129	4007		130	4008	
131	4009		132	4010	
133	4011		134	4012	

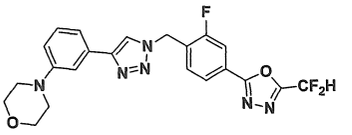
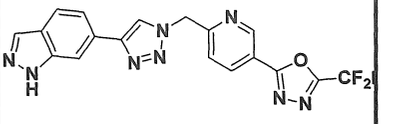
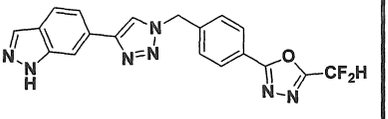
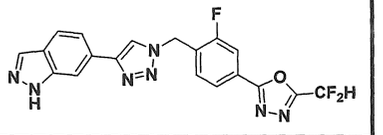
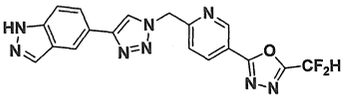
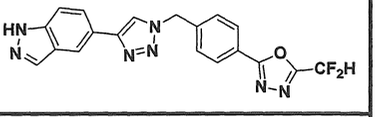
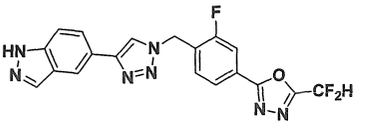
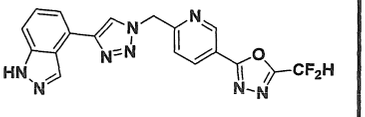
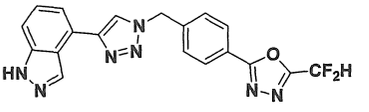
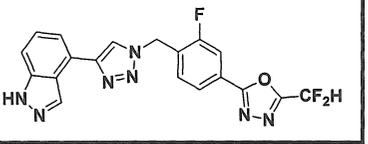
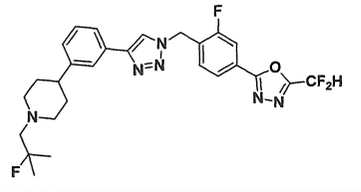
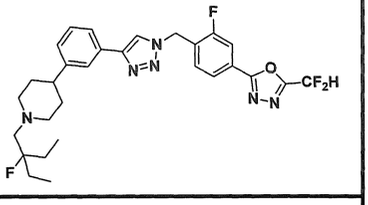
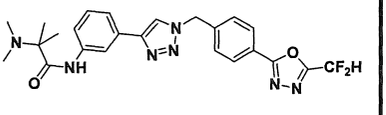
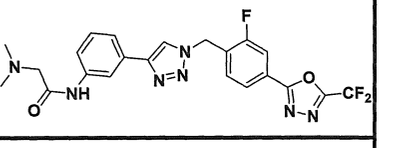
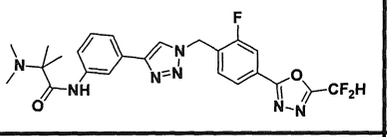
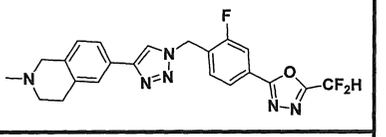
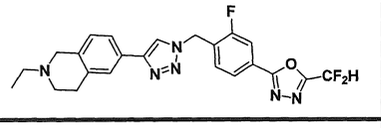
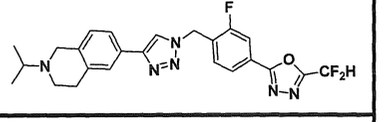
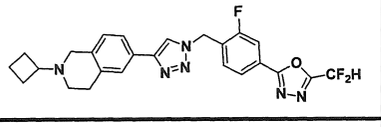
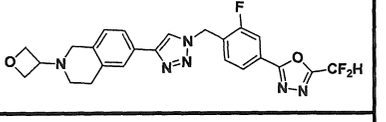
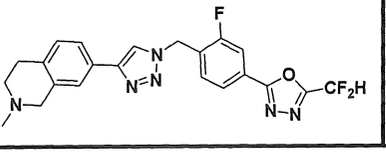
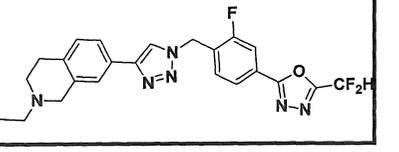
135	4013		136	4014	
137	4015		138	4023	
139	4026		140	4027	
141	4028		142	4029	
143	4051		144	4052	
145	4053		146	4054	
147	4055		148	4070	
149	4071		150	4072	
151	4073		152	4074	
153	4075		154	4076	
155	4077		156	4078	

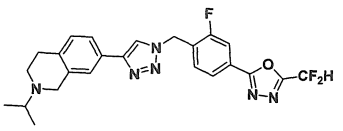
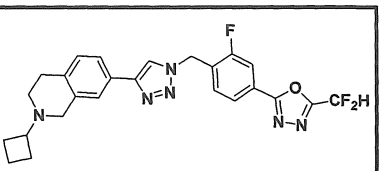
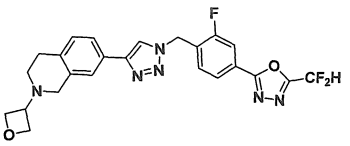
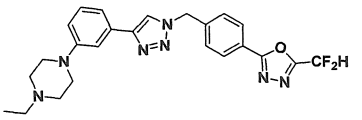
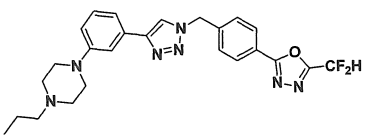
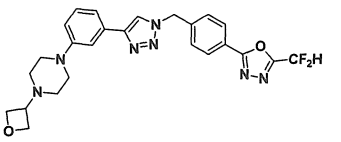
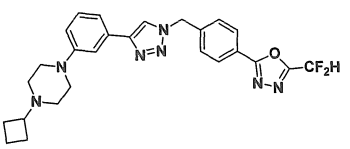
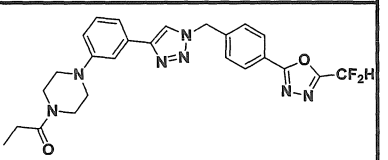
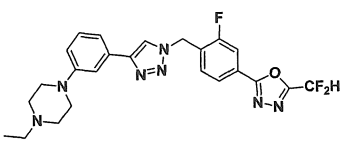
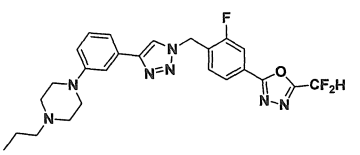
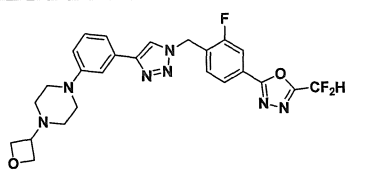
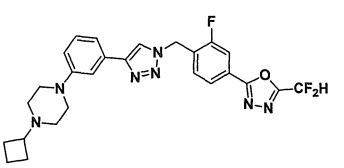
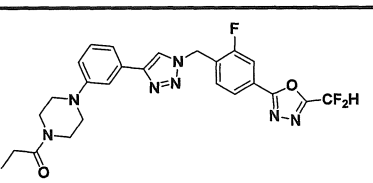
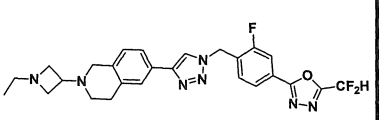
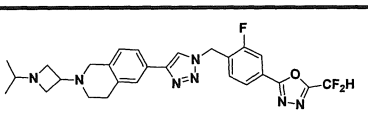
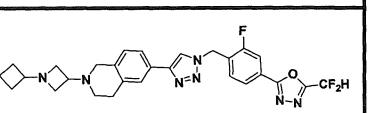
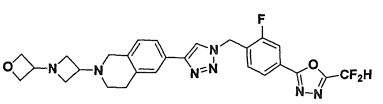
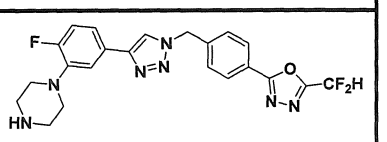
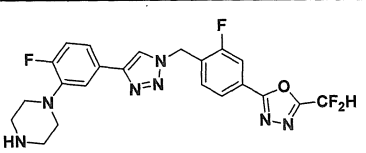
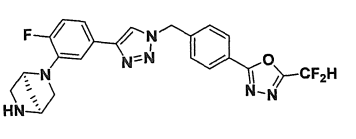
157	4079		158	4080	
159	4081		160	4082	
161	4104		162	4105	
163	4106		164	4107	
165	4108		166	4109	
167	4110		168	4111	
169	4112		170	4133	
171	4134		172	4135	
173	4136		174	4178	
175	4179		176	4180	
177	4181		178	4182	

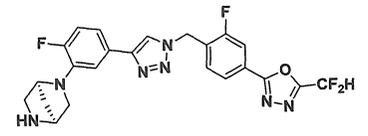
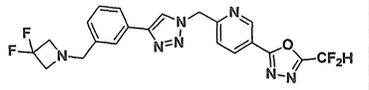
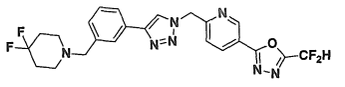
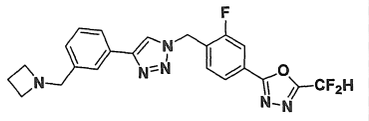
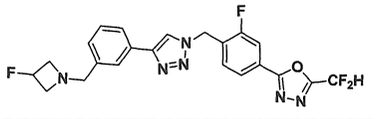
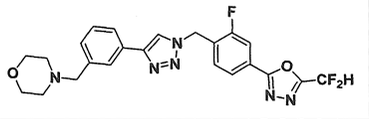
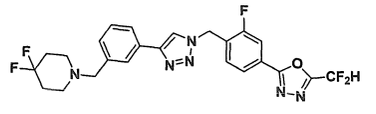
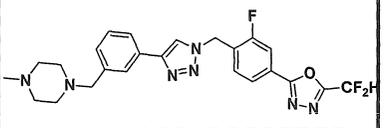
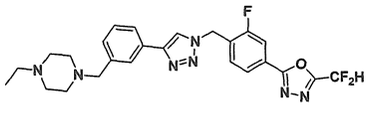
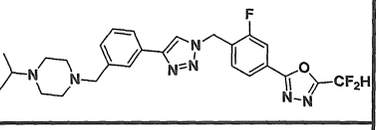
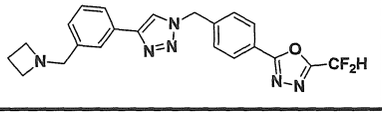
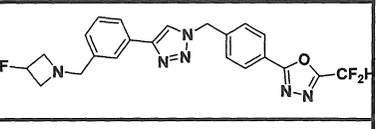
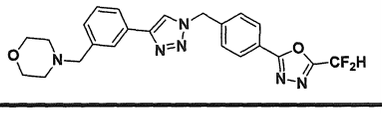
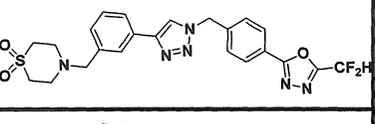
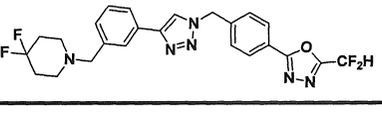
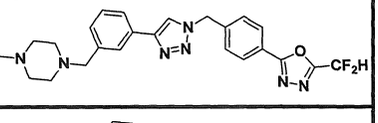
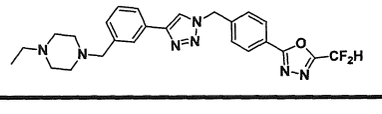
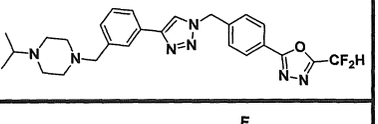
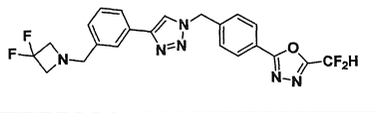
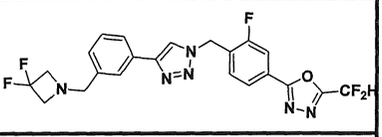
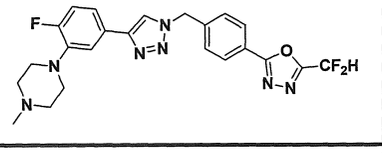
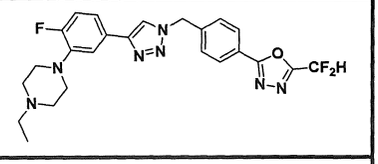
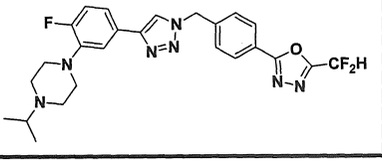
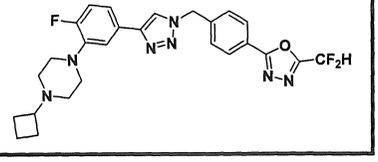
179	4183		180	4184	
181	4185		182	4186	
183	4187		184	4208	
185	4209		186	4210	
187	4211		188	4212	
189	4213		190	4229	
191	4230		192	4231	
193	4232		194	4233	
195	4234		196	4235	
197	4276		198	4277	
199	4278		200	4279	

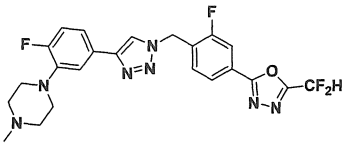
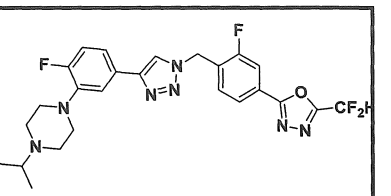
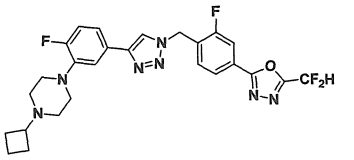
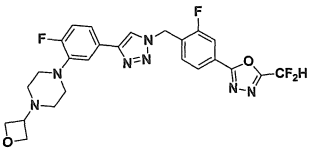
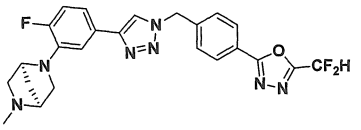
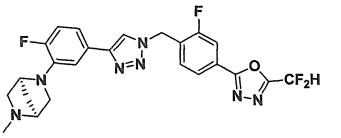
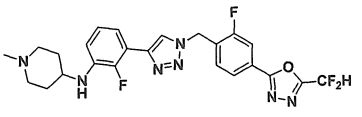
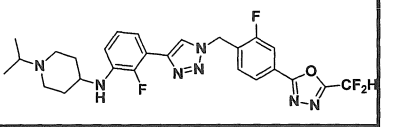
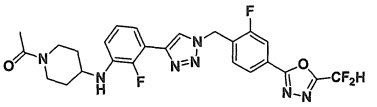
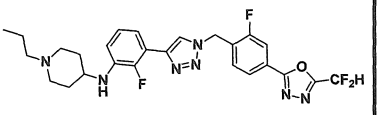
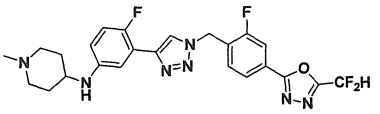
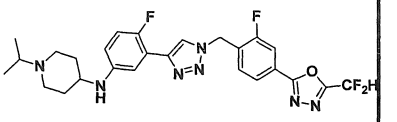
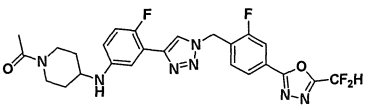
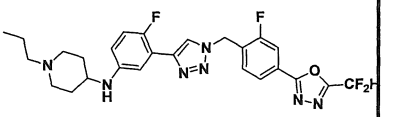
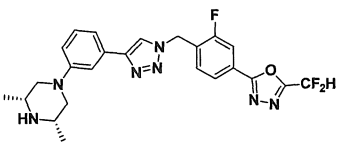
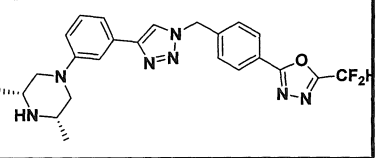
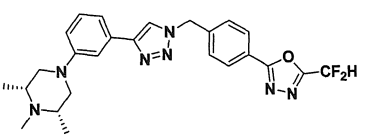
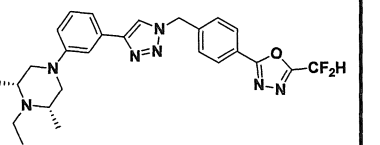
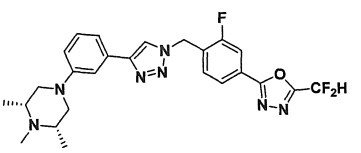
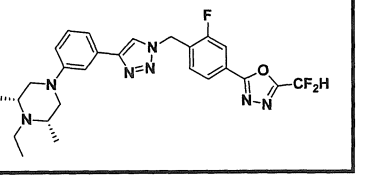
201	4280		202	4281	
203	4282		204	4283	
205	4284		206	4285	
207	4286		208	4287	
209	4288		210	4289	
211	4290		212	4291	
213	4292		214	4293	
215	4294		216	4295	
217	4296		218	4316	

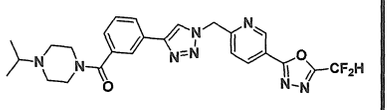
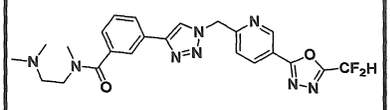
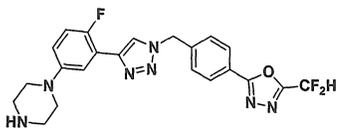
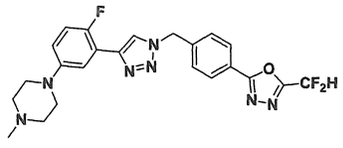
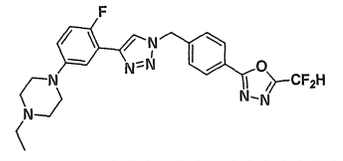
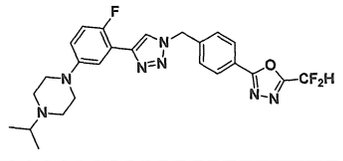
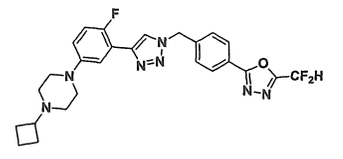
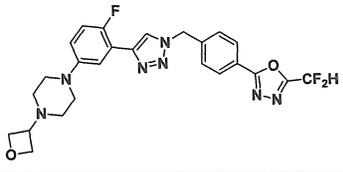
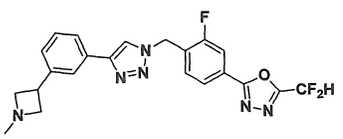
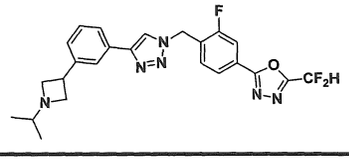
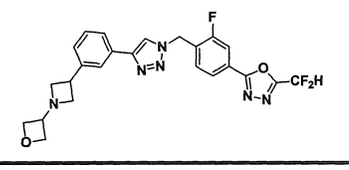
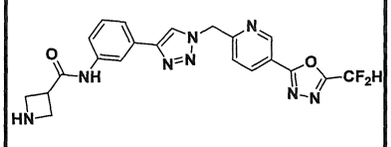
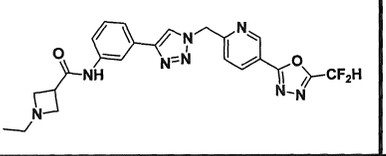
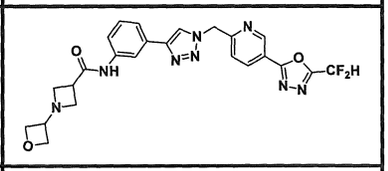
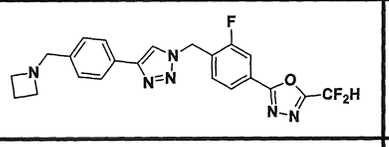
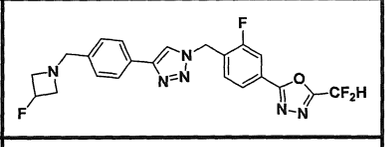
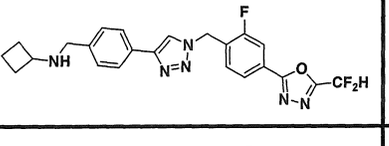
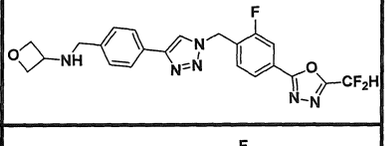
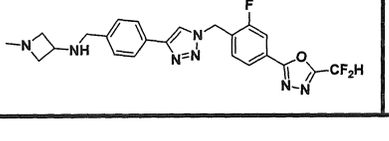
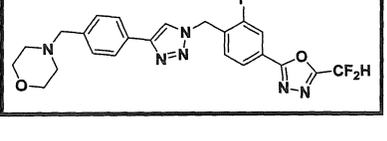
219	4317		220	4318	
221	4319		222	4320	
223	4321		224	4322	
225	4323		226	4324	
227	4325		228	4326	
229	4327		230	4328	
231	4329		232	4330	
233	4331		234	4332	
235	4333		236	4334	
237	4335		238	4336	
239	4337		240	4338	

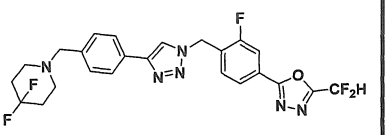
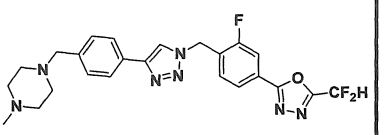
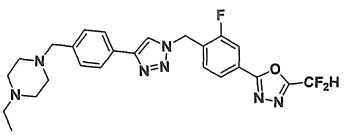
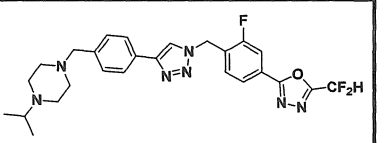
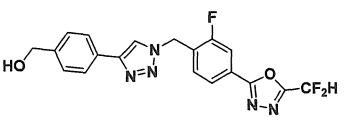
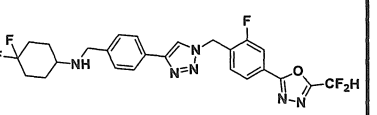
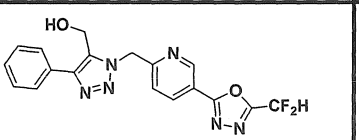
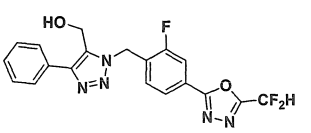
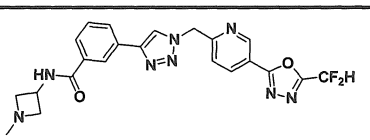
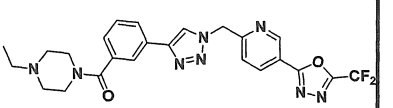
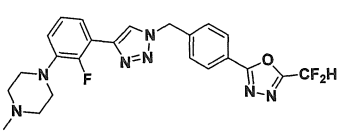
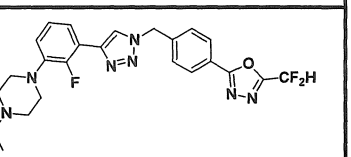
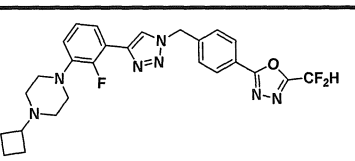
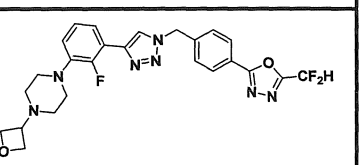
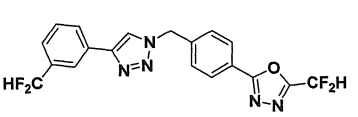
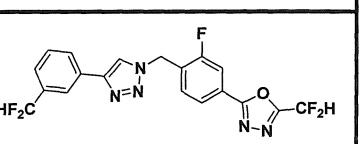
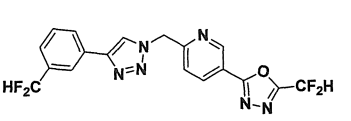
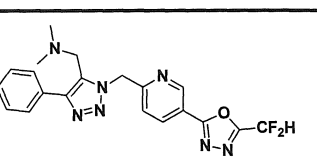
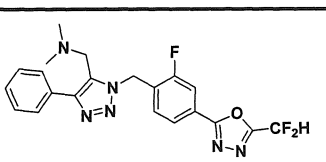
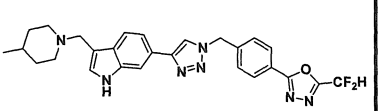
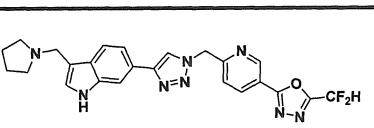
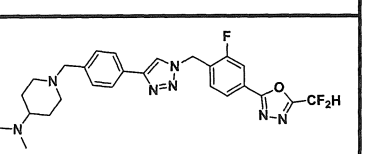
241	4339		242	4340	
243	4341		244	4342	
245	4343		246	4344	
247	4345		248	4346	
249	4347		250	4348	
251	4349		252	4350	
253	4351		254	4352	
255	4353		256	4358	
257	4359		258	4360	
259	4361		260	4362	
261	4363		262	4364	

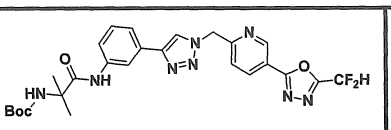
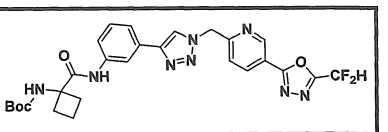
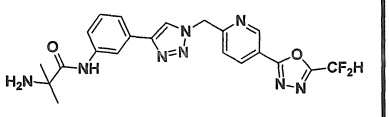
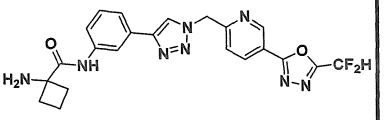
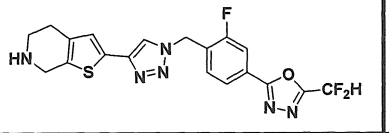
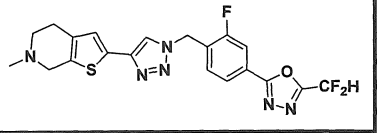
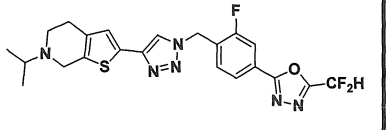
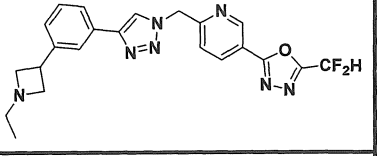
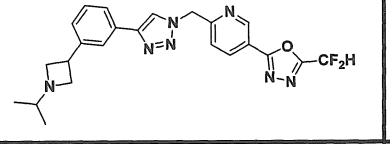
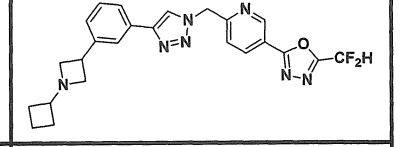
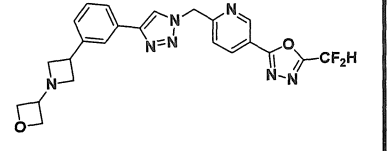
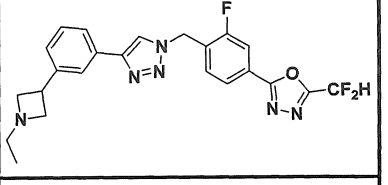
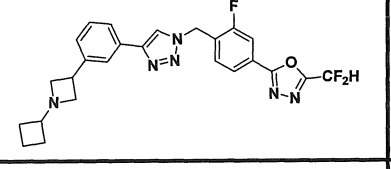
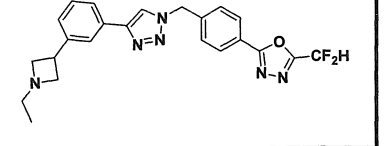
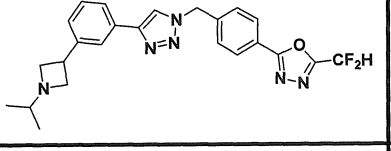
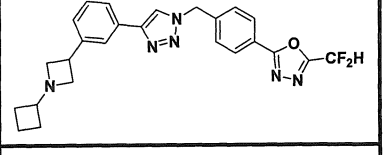
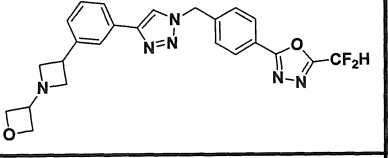
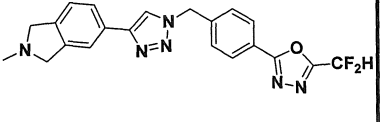
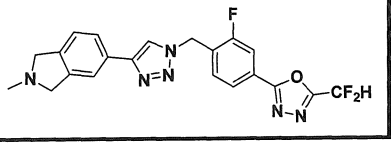
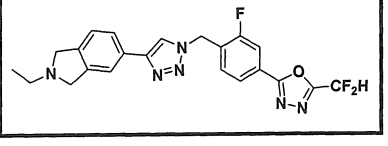
263	4365		264	4366	
265	4367		266	4368	
267	4369		268	4370	
269	4371		270	4372	
271	4373		272	4374	
273	4375		274	4376	
275	4377		276	4392	
277	4393		278	4394	
279	4395		280	4396	
281	4397		282	4398	

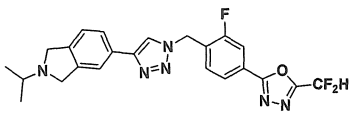
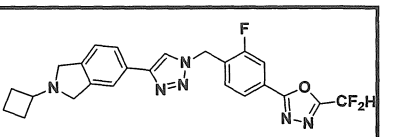
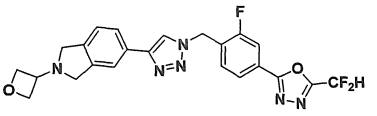
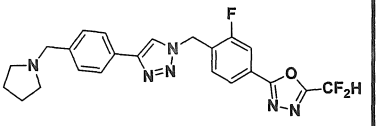
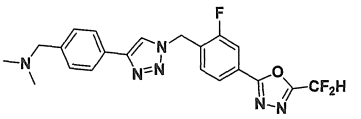
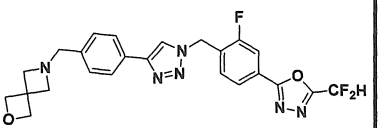
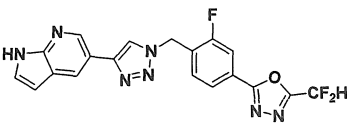
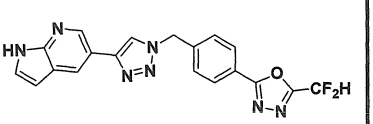
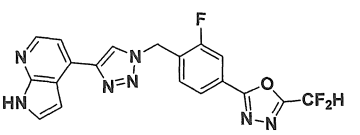
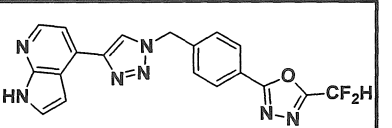
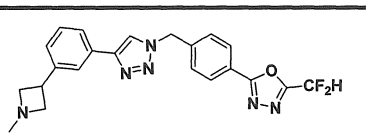
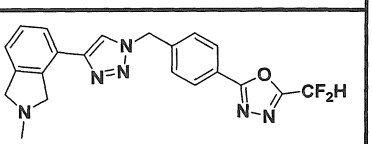
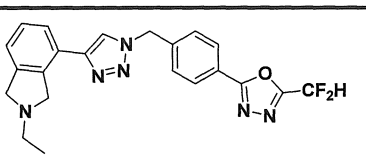
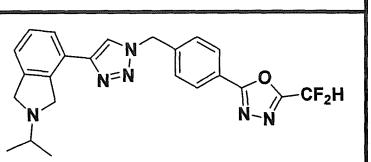
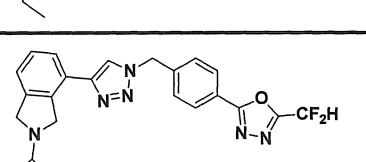
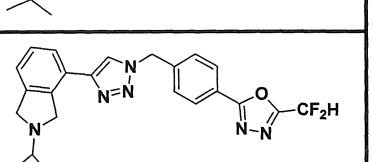
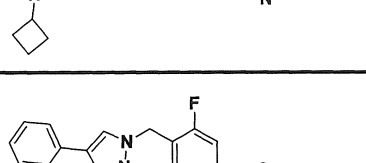
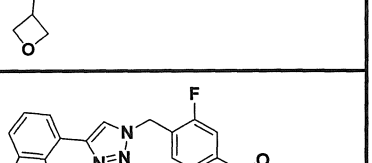
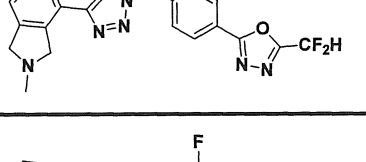
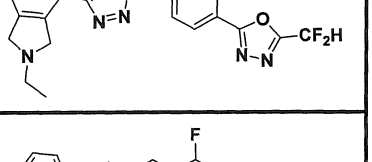
283	4399		284	4400	
285	4401		286	4402	
287	4403		288	4404	
289	4405		290	4406	
291	4407		292	4408	
293	4409		294	4410	
295	4411		296	4412	
297	4413		298	4414	
299	4415		300	4416	
301	4417		302	4418	
303	4419		304	4420	
305	4421		306	4422	

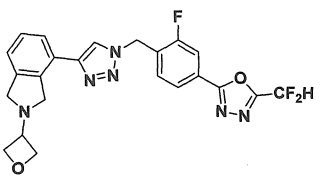
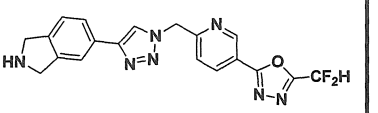
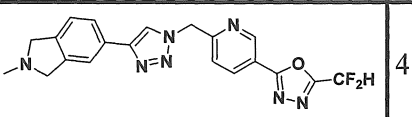
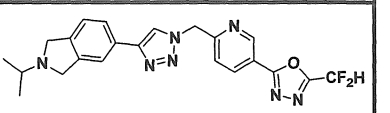
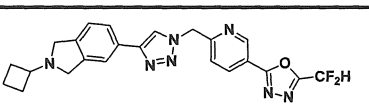
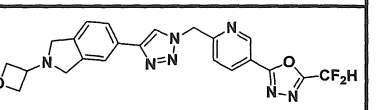
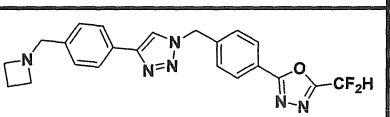
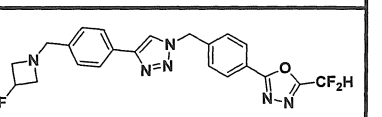
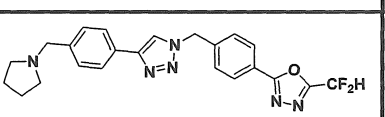
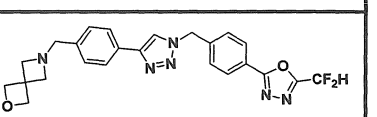
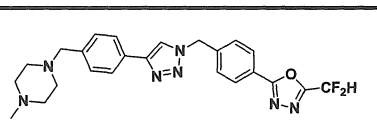
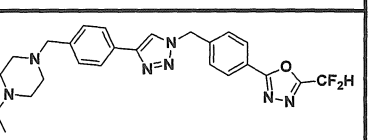
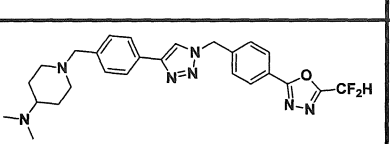
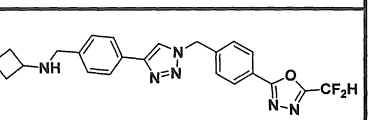
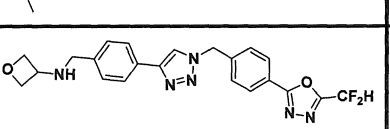
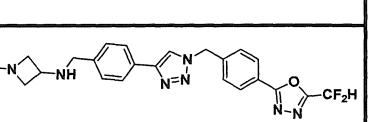
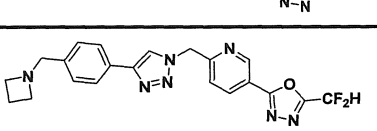
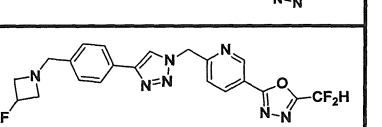
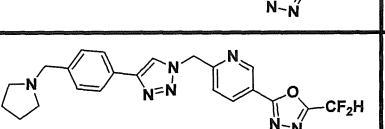
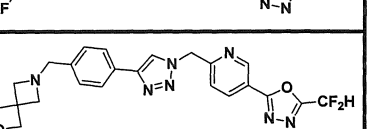
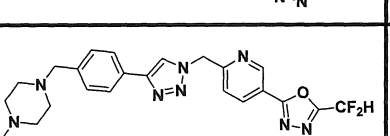
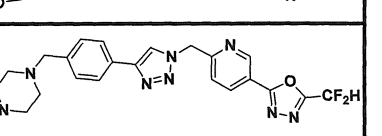
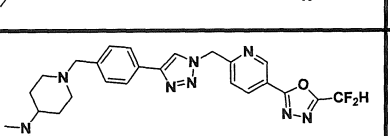
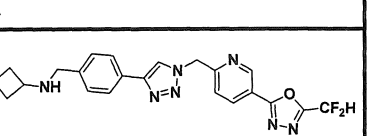
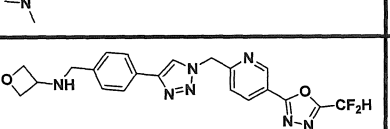
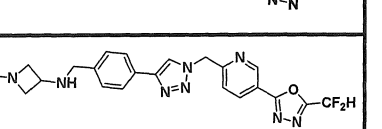
307	4424		308	4425	
309	4426		310	4427	
311	4429		312	4430	
313	4431		314	4432	
315	4433		316	4434	
317	4435		318	4436	
319	4437		320	4438	
321	4439		322	4440	
323	4441		324	4442	
325	4443		326	4444	

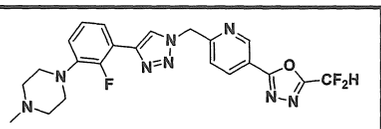
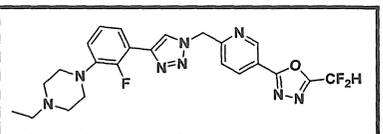
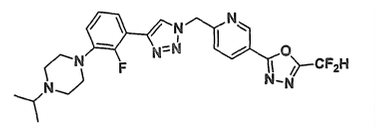
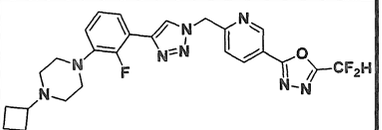
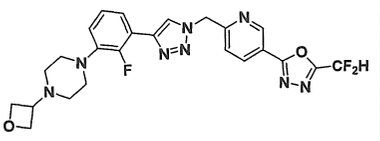
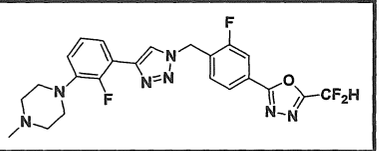
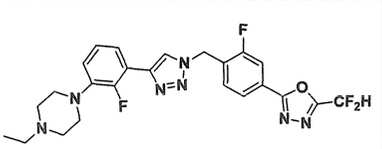
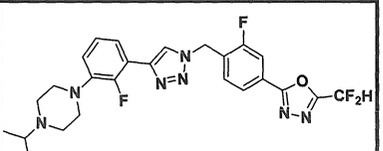
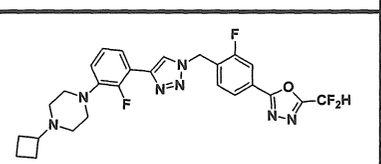
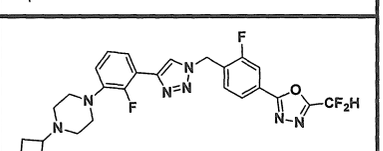
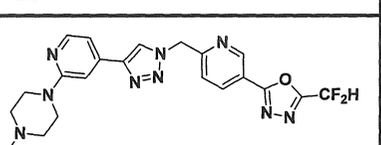
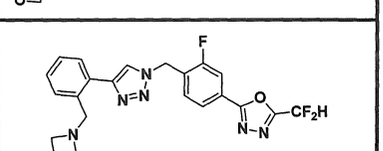
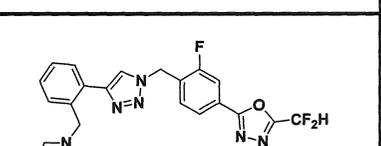
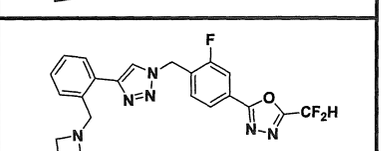
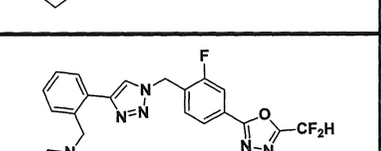
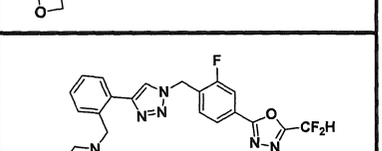
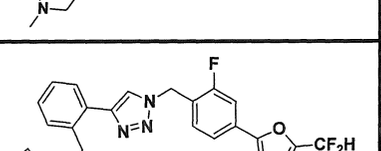
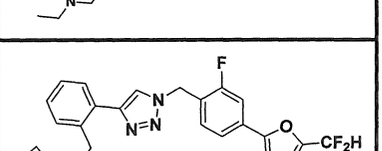
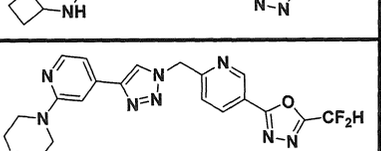
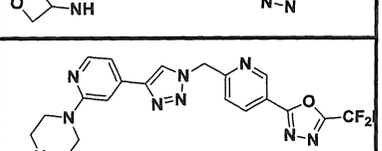
327	4448		328	4449	
329	4450		330	4451	
331	4452		332	4453	
333	4454		334	4455	
335	4460		336	4461	
337	4462		338	4463	
339	4464		340	4465	
341	4466		342	4467	
343	4468		344	4469	
345	4470		346	4471	

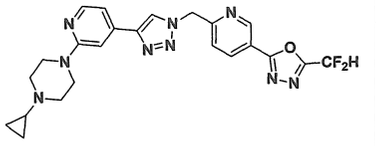
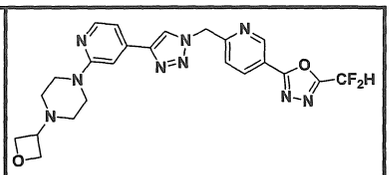
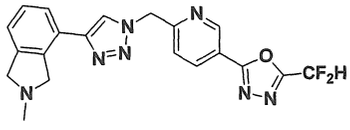
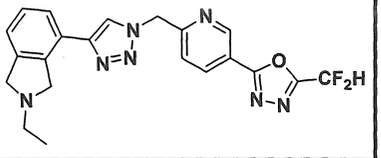
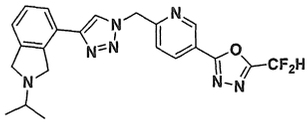
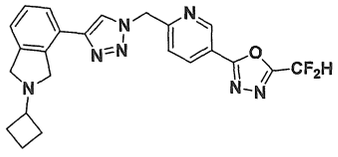
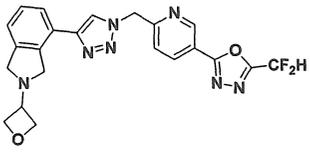
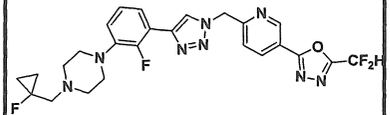
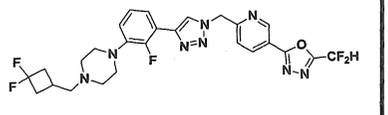
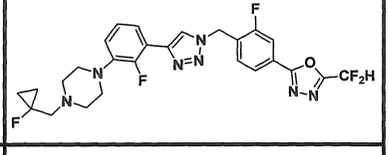
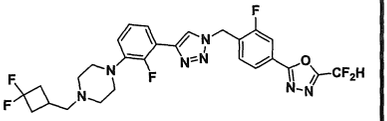
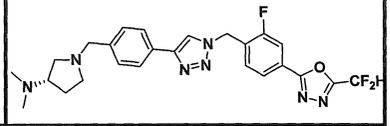
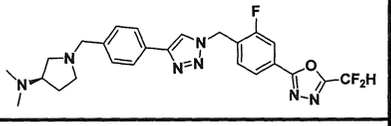
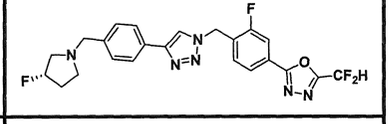
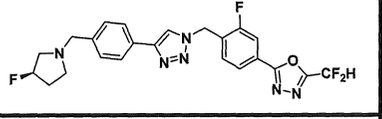
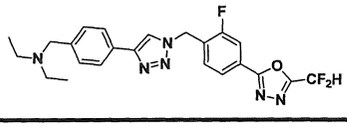
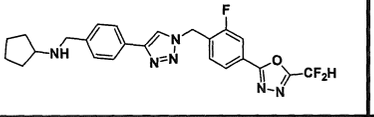
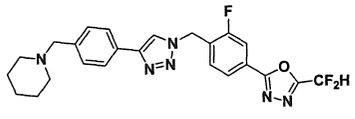
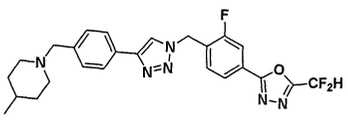
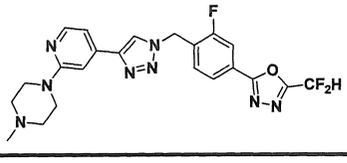
347	4472		348	4473	
349	4474		350	4475	
351	4476		352	4477	
353	4478		354	4479	
355	4480		356	4482	
357	4483		358	4484	
359	4485		360	4486	
361	4487		362	4488	
363	4489		364	4490	
365	4491		366	4492	
367	4493		368	4494	

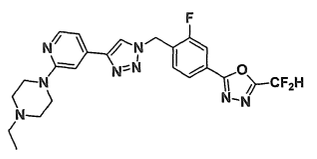
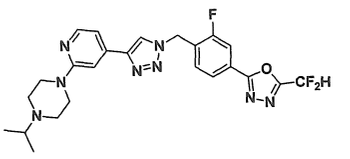
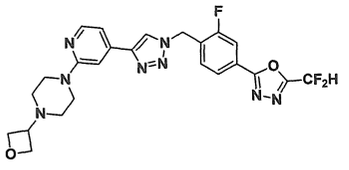
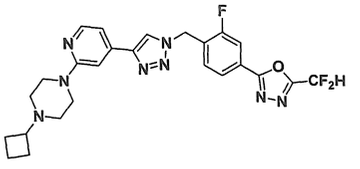
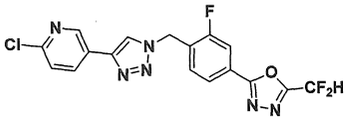
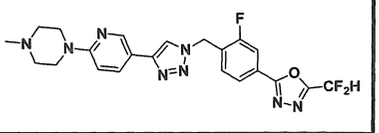
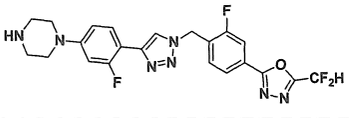
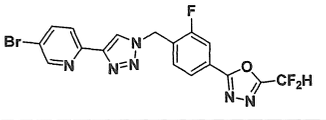
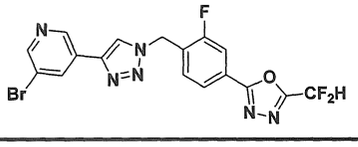
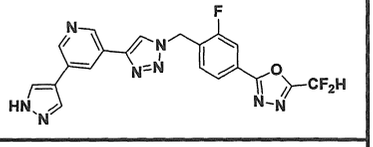
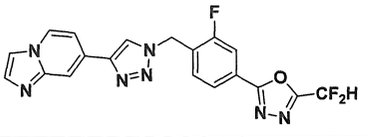
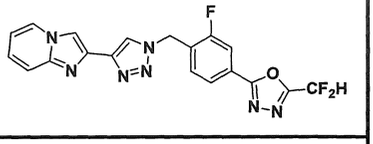
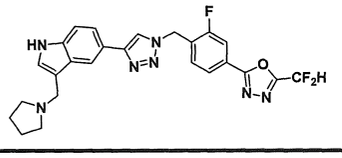
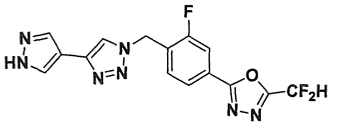
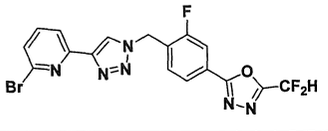
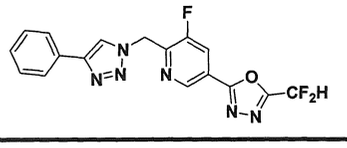
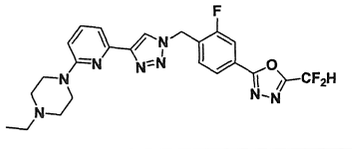
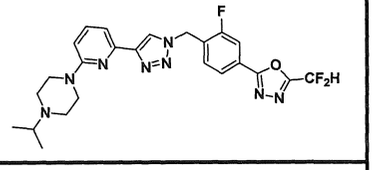
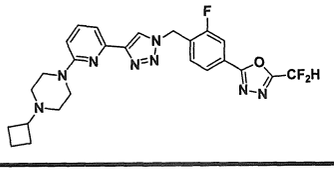
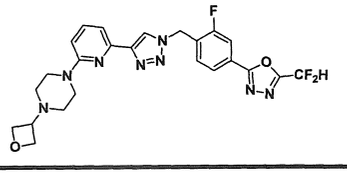
369	4495		370	4496	
371	4497		372	4498	
373	4499		374	4500	
375	4501		376	4502	
377	4503		378	4504	
379	4505		380	4506	
381	4507		382	4508	
383	4509		384	4510	
385	4511		386	4513	
387	4515		388	4516	

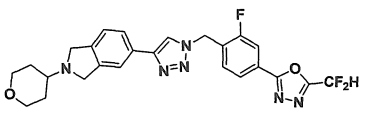
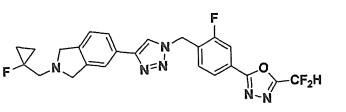
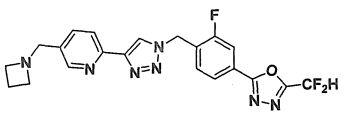
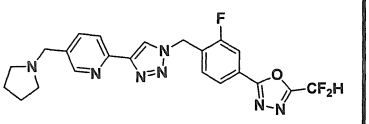
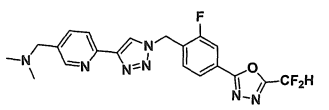
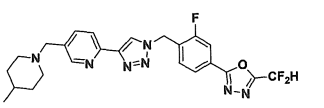
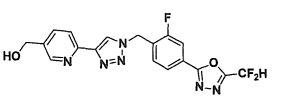
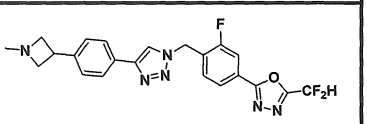
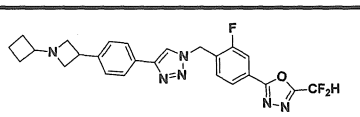
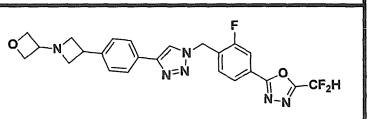
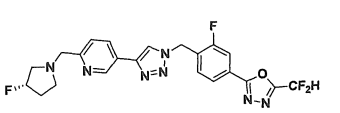
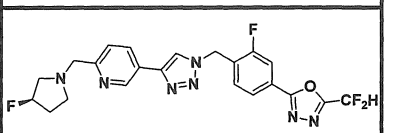
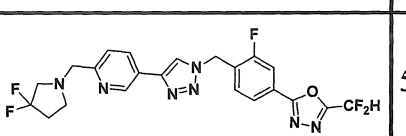
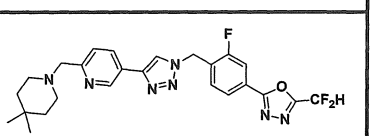
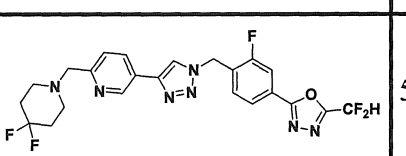
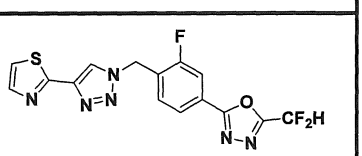
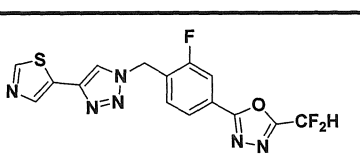
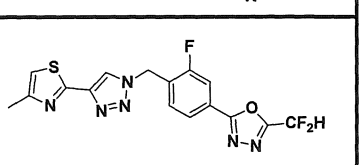
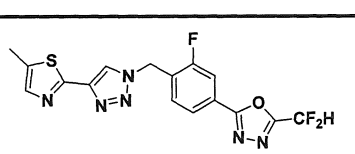
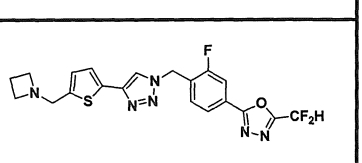
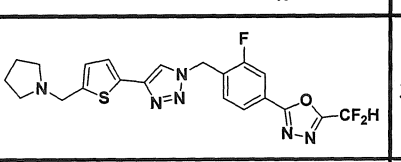
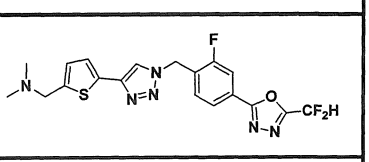
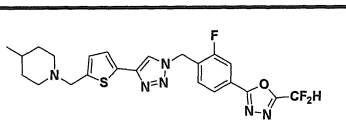
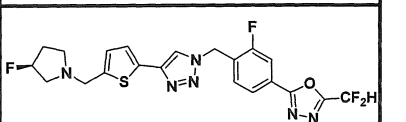
389	4517		390	4518	
391	4519		392	4521	
393	4522		394	4523	
395	4524		396	4525	
397	4526		398	4527	
399	4528		400	4529	
401	4530		402	4531	
403	4532		404	4533	
405	4534		406	4535	
407	4536		408	4537	

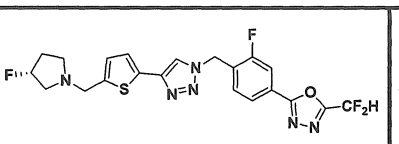
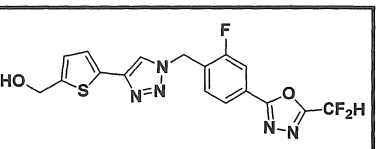
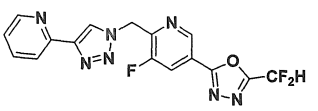
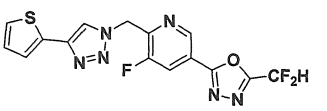
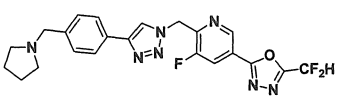
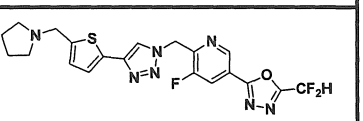
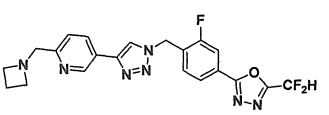
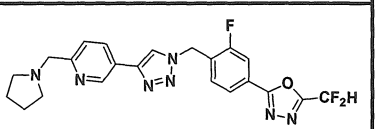
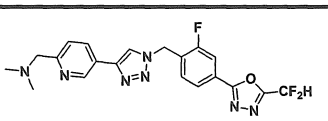
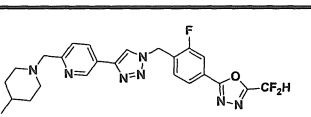
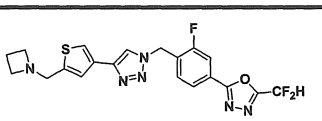
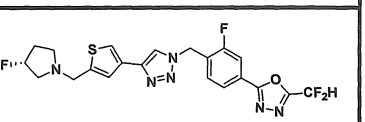
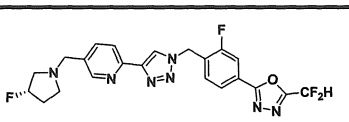
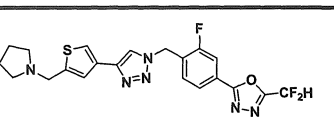
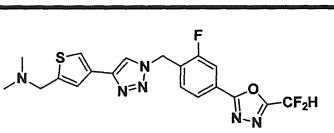
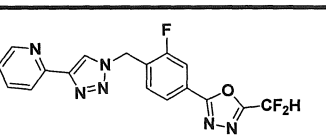
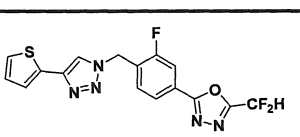
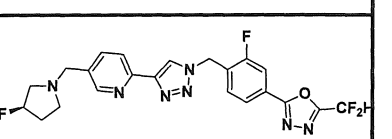
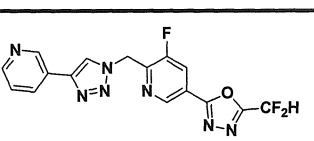
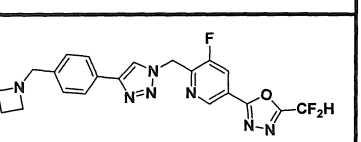
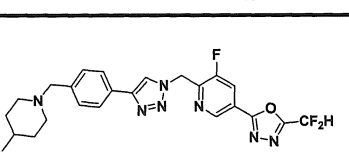
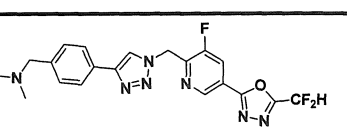
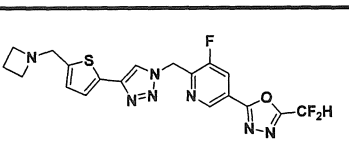
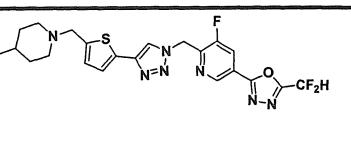
409	4538		410	4539	
411	4540		412	4541	
413	4542		414	4543	
415	4548		416	4549	
417	4550		418	4551	
419	4552		420	4553	
421	4554		422	4555	
423	4556		424	4557	
425	4558		426	4559	
427	4560		428	4561	
429	4562		430	4563	
431	4564		432	4565	
433	4566		434	4567	

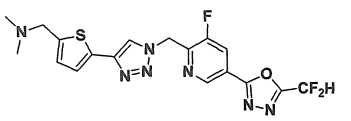
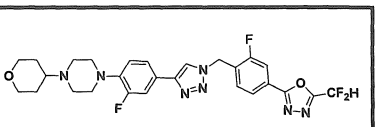
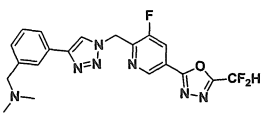
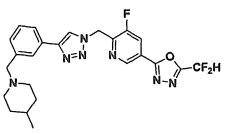
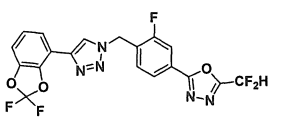
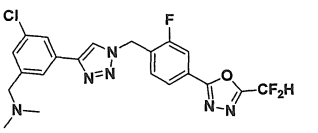
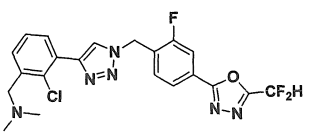
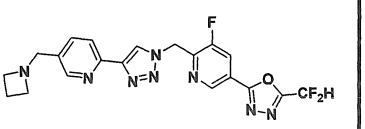
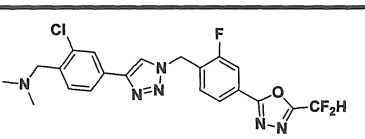
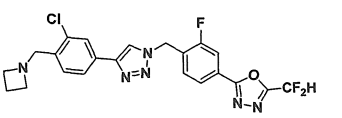
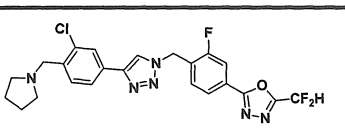
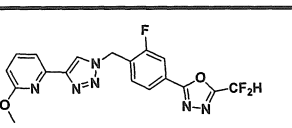
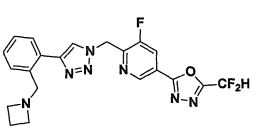
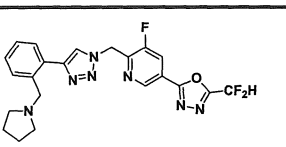
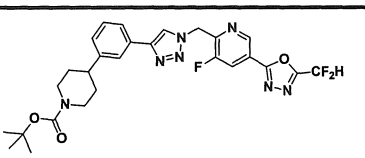
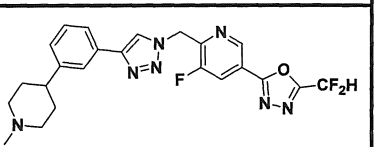
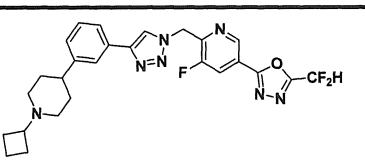
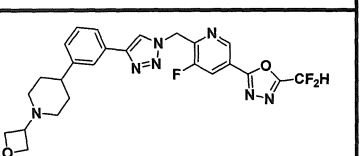
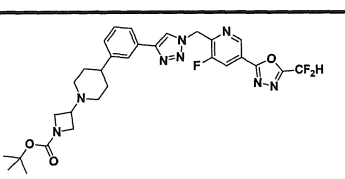
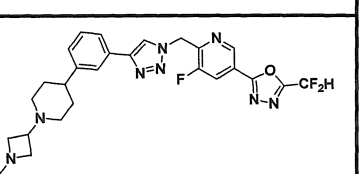
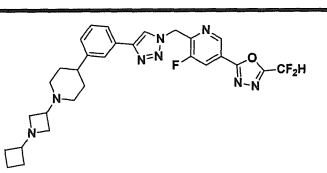
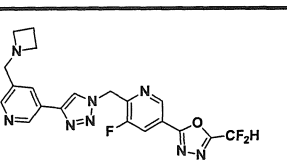
435	4569		436	4570	
437	4571		438	4572	
439	4573		440	4576	
441	4577		442	4578	
443	4579		444	4580	
445	4582		446	4583	
447	4585		448	4586	
449	4587		450	4588	
451	4589		452	4590	
453	4591		454	4592	

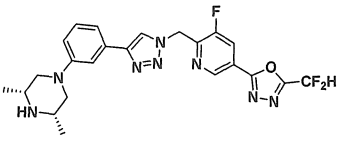
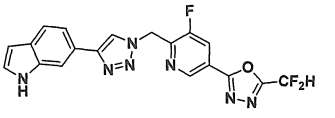
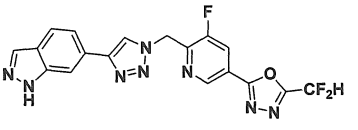
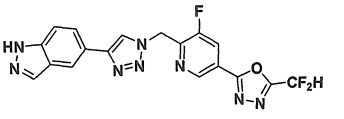
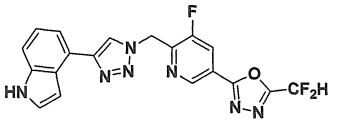
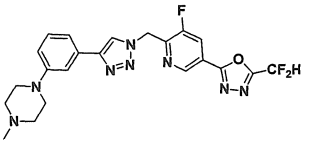
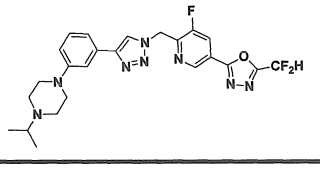
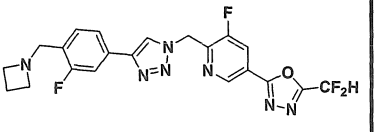
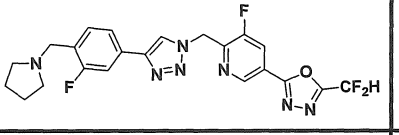
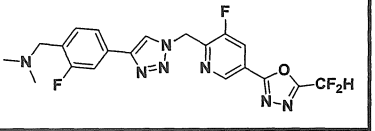
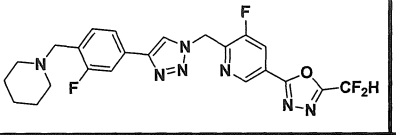
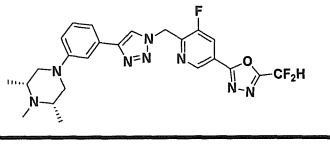
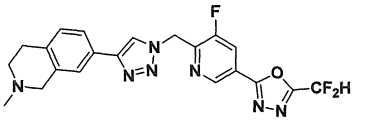
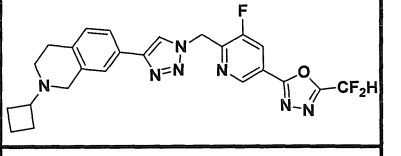
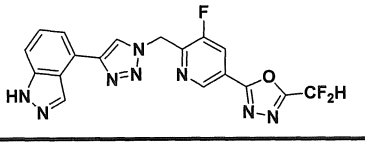
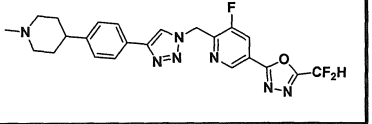
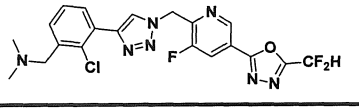
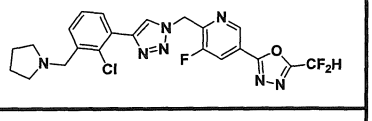
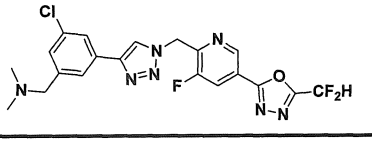
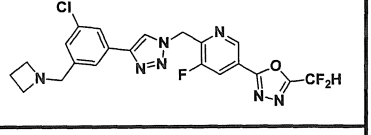
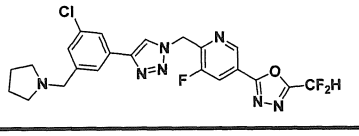
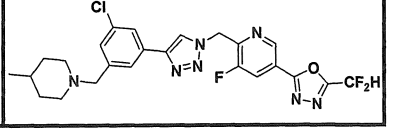
455	4593		456	4594	
457	4595		458	4596	
459	4597		460	4598	
461	4599		462	4600	
463	4601		464	4602	
465	4603		466	4604	
467	4605		468	4606	
469	4607		470	4608	
471	4609		472	4610	
473	4611		474	4633	

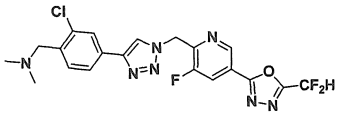
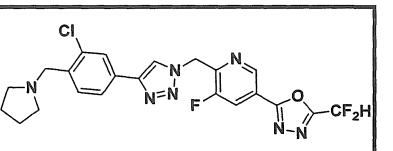
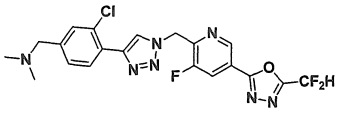
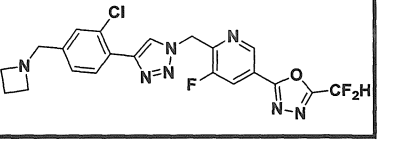
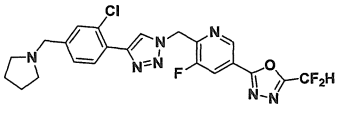
475	4634		476	4635	
477	4636		478	4640	
479	16781		480	16789	
481	16797		482	16928	
483	16930		484	17058	
485	17198		486	17201	
487	17255		488	17261	
489	17263		490	17347	
491	17362		492	17363	
493	17364		494	17365	

495	17458		496	17460	
497	17532		498	17533	
499	17534		500	17535	
501	17545		502	17698	
503	17699		504	17700	
505	17773		506	17774	
507	17775		508	17777	
509	17778		510	17848	
511	17851		512	17854	
513	17857		514	17912	
515	17913		516	17914	
517	17915		518	17916	

519	17917		520	17922	
521	17983		522	17984	
523	18058		524	18059	
525	18174		526	18175	
527	18176		528	18177	
529	18178		530	18180	
531	18185		532	18187	
533	18188		534	18256	
535	18258		536	18260	
537	18305		538	18306	
539	18307		540	18308	
541	18309		542	18310	

543	18311		544	18327	
545	18457		546	18459	
547	18470		548	18483	
549	18554		550	18622	
551	18711		552	18712	
553	18713		554	18736	
555	18822		556	18823	
557	18868		558	18869	
559	18870		560	18871	
561	18872		562	18877	
563	18878		564	18882	

565	18893		566	18918	
567	18919		568	18920	
569	18921		570	18924	
571	18926		572	18947	
573	18948		574	18949	
575	18950		576	18961	
577	19002		578	19004	
579	19058		580	19087	
581	19088		582	19089	
583	19090		584	19091	
585	19092		586	19093	

587	19094		588	19096	
589	19098		590	19099	
591	19100				

Theo sáng chế, hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó có thể được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 3825, 3826, 3838, 3839, 3840, 3841, 3843, 3845, 3944, 3962, 3986, 3987, 3988, 4072, 4075, 4108, 4109, 4110, 4111, 4112, 4134, 4186, 4187, 4233, 4340, 4343, 4344, 4345, 4346, 4492, 4493, 4496, 4497, 4502, 4503, 4504, 4521, 4523, 4524, 4525, 4526, 4527, 4548, 4551, 4558, 4560, 4565, 4569, 45921, 4609 và 7.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó có thể được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 3838, 3839, 3840, 3841, 3843, 3944, 3986, 3987, 4108, 4187, 4340, 4343, 4346, 4347, 4348, 4466, 4493, 4524, 4525, 4558, 4565 và 17255.

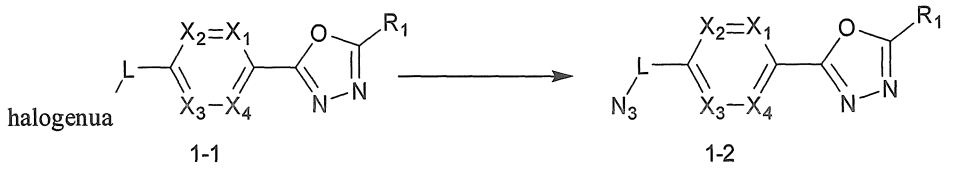
Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I

Tốt hơn là, phương pháp để điều chế hợp chất có công thức I nêu trên, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó giống với được trình bày trong các công thức phản ứng từ 1 đến 19, và thậm chí còn bao gồm phương pháp điều chế đã được sửa đổi để người có trình độ trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ.

Sau đây, trong các công thức phản ứng, các ký hiệu giống với các ký hiệu của công thức (I) và sẽ không được mô tả lại. Ngoài ra, trong các công thức phản ứng, PG có thể đại diện cho nhóm bảo vệ amin và có thể là tert-Butyloxycacbonyl (Boc).

Hơn nữa, trong các công thức phản ứng, mỗi Xa đến Xc biểu diễn độc lập cho H, halogen, nhóm C1-C5 alkyl hoặc nhóm C1-C5 haloalkyl.

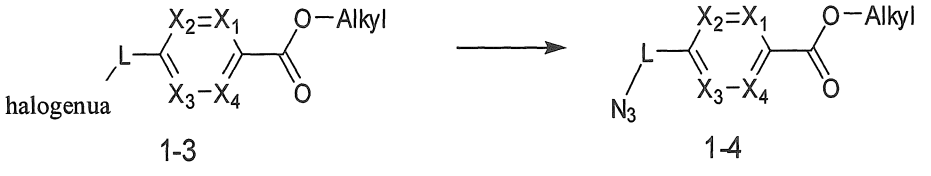
[Công thức phản ứng 1]



Theo công thức phản ứng 1 ở trên, hợp chất 1-2 có thể được tổng hợp bằng cách thế một phần halogenua của hợp chất 1-1 bằng một azit.

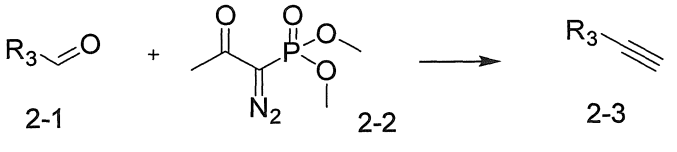
Hợp chất 1-2 có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp tất cả các hợp chất có khung triazol.

[Công thức phản ứng 1-1]



Theo công thức phản ứng 1-1 ở trên, hợp chất 1-4 có thể được điều chế bằng cách thế một phần halogenua của hợp chất 1-3 bằng một azit. Hợp chất 1-4 có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp tất cả các hợp chất có khung triazol. Trong công thức phản ứng 1-1 ở trên, alkyl có thể là C1-C5 alkyl.

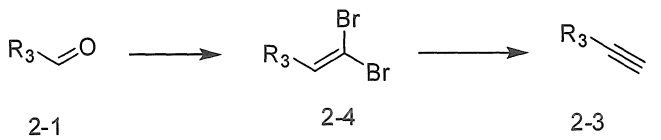
[Công thức phản ứng 2]



Công thức phản ứng 2 ở trên có thể là phản ứng tổng hợp hợp chất 2-3 có liên kết ba, tiền chất của hợp chất có cấu trúc triazol và có thể tổng hợp hợp chất 2-3 có liên kết ba bằng cách cho aldehyt của hợp chất 2-1 phản ứng với hợp chất 2-2 làm thuốc thử phosphonat.

Hợp chất 2-3 có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp tất cả các hợp chất có khung triazol.

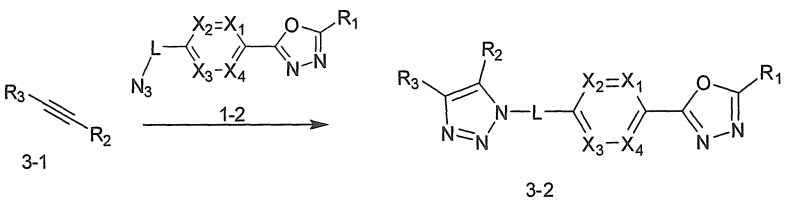
[Công thức phản ứng 2-1]



2-1 2-4 2-3

Giống với công thức phản ứng 2, công thức phản ứng 2-1 ở trên có thể là phản ứng tổng hợp hợp chất 2-3 có liên kết ba, là tiền chất của hợp chất có cấu trúc triazol. Theo công thức phản ứng 2-1 ở trên, hợp chất 2-3 có liên kết ba có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng aldehyt của hợp chất 2-1 thông qua phản ứng Corey-Fuchs. Hợp chất 2-3 có thể được sử dụng trong quy trình tổng hợp tất cả các hợp chất có khung triazol.

[Công thức phản ứng 3]

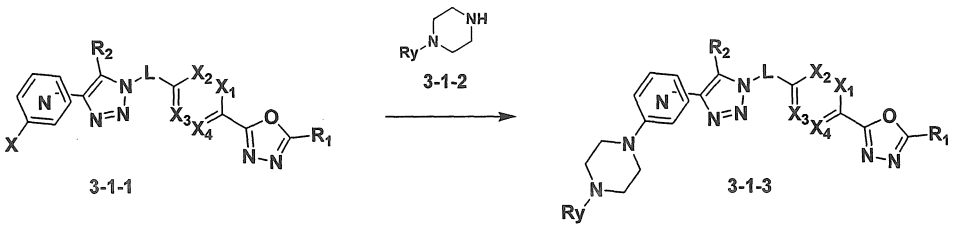


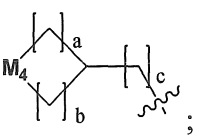
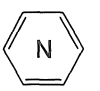
3-1 1-2 3-2

Công thức phản ứng 3 ở trên có thể là một phương pháp để tổng hợp một hợp chất có cấu trúc triazol. Theo công thức phản ứng 3 ở trên, hợp chất 3-2 có thể được điều chế bằng phản ứng nhấp nháy giữa công thức 3-1 và hợp chất 1-2.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 3 trên có thể là các hợp chất 3657, 3658, 3661, 3662, 3695, 3696, 3697, 3698, 3733, 3734, 3735, 3736, 3737, 3738, 3820, 3822, 3831, 3832, 38343, 38343, 3835, 3837, 3838, 3839, 3840, 3841, 3842, 3843, 3844, 3845, 3846, 3853, 3854, 3855, 3856, 3860, 3960, 3985, 4071, 4072, 4073, 4074, 4075, 4076, 4077, 4078, 4079, 4080, 4081, 4082, 4135, 4178, 4179, 4180, 4181, 4182, 418, 4286, 4289, 4340, 4341, 4342, 4343, 4344, 4345, 4346, 4347, 4348, 4487, 4488, 4489, 4524, 4, 17984, 18256, 18258, 18305, 18470, 18736, 17198, 17201, 17848, 17851, 17854, 17857, 18918, 18919, 18920, 18921, 19058, v.v.

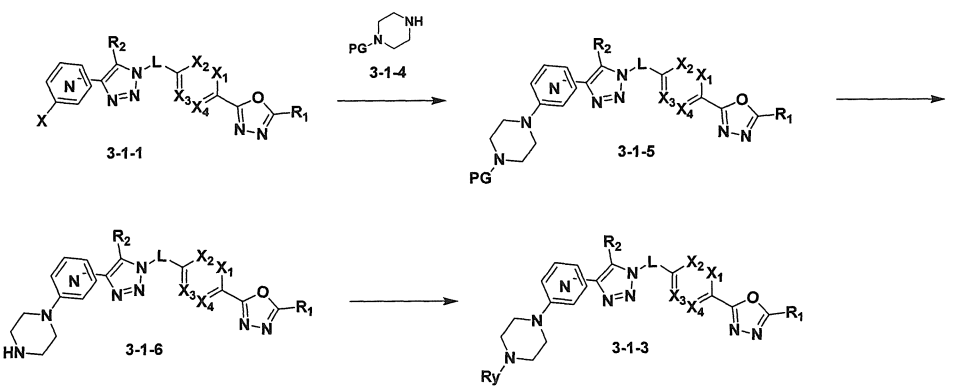
[Công thức phản ứng 3-1]



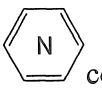
Công thức phản ứng 3-1 ở trên có thể biểu diễn phản ứng điều chế hợp chất 3-1-3 thông qua phản ứng thế amin giữa hợp chất 3-1-1 và hợp chất 3-1-2 được điều chế thông qua phương pháp về cơ bản giống với phương pháp được mô tả trong công thức phản ứng 3 ở trên. Lúc này, trong công thức phản ứng 3-1 nêu trên, X có thể là nhóm rời F, Cl, v.v., và Ry có thể là OH; halogen; C1-C5 alkyl;  ; C1-C6 haloalkyl; -NR_6R_7; -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).  có thể đề cập đến heteroaryl bao gồm N, ví dụ, pyridinyl.

Hợp chất được điều chế theo công thức phản ứng 3-1 ở trên có thể là 4582, 4591, 4592, 4593, 4594, 4633, 4634, 4635, 4636, 16789, v.v.

[Công thức phản ứng 3-2]

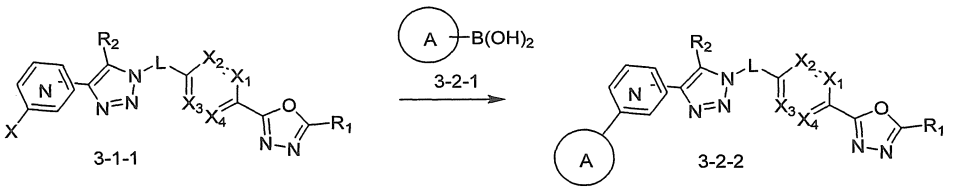


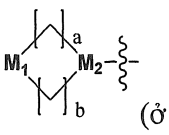
Trong công thức phản ứng 3-3 ở trên, hợp chất 3-1-5 có thể được điều chế thông qua phản ứng thế amin giữa hợp chất 3-1-1 và hợp chất 3-1-4 được điều chế thông qua phương pháp về cơ bản giống với mô tả công thức phản ứng 3 nêu trên. Sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ amin, hợp chất 3-1-3 được phản ứng amin hóa khử được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất Ry-H. Trong trường hợp này, trong công thức phản ứng 3-2 nêu trên, X,

Ry và  có thể giống với định nghĩa trong công thức phản ứng 3-1 nêu trên.

Khi hợp chất 3-2-1 được điều chế theo công thức phản ứng 3-2 nêu trên, có thể là các hợp chất 4640, 17362, 17363, 17364, 17635, v.v.

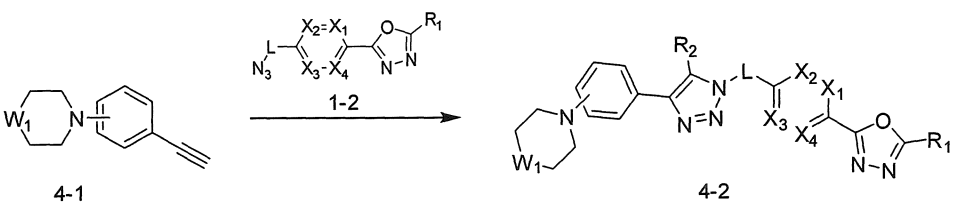
[Công thức phản ứng 3-3]



Theo công thức phản ứng 3-3 ở trên, hợp chất 3-1-6 có thể được điều chế bằng phản ứng Suzuki giữa hợp chất 3-1-1 và hợp chất boronic 3-2-1. Trong công thức phản ứng 3-3 ở trên, vòng A có thể là  (ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O, NH hoặc SO_2 và M_2 là CH hoặc N);  (ở đây M_3 là CH hoặc N); diazabixycloheptan; hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 nguyên tử bao gồm 1 đến 3 của N.

Hợp chất được điều chế theo công thức phản ứng 3-2 nêu trên có thể là hợp chất 17058, v.v.

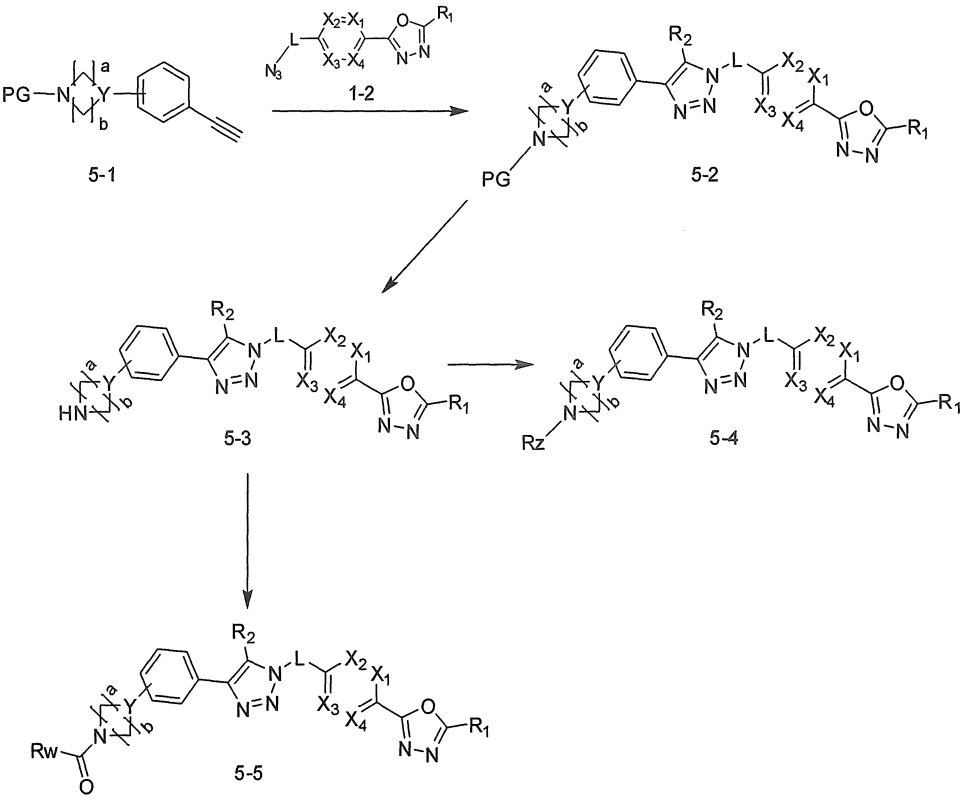
[Công thức phản ứng 4]

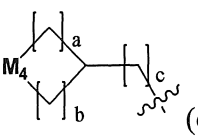


Theo công thức phản ứng 4 ở trên, hợp chất 4-2 có thể được điều chế bằng phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 4-1 có liên kết ba và hợp chất 1-2. Trong công thức phản ứng 4 ở trên, W_1 đại diện cho N-(C1-C5 alkyl) hoặc O.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 4 ở trên có thể là các hợp chất 3866, 3867, 4104, 4105, 4106, 4107, 4336, 4337, 4338, 4339, v.v.

[Công thức phản ứng 5]



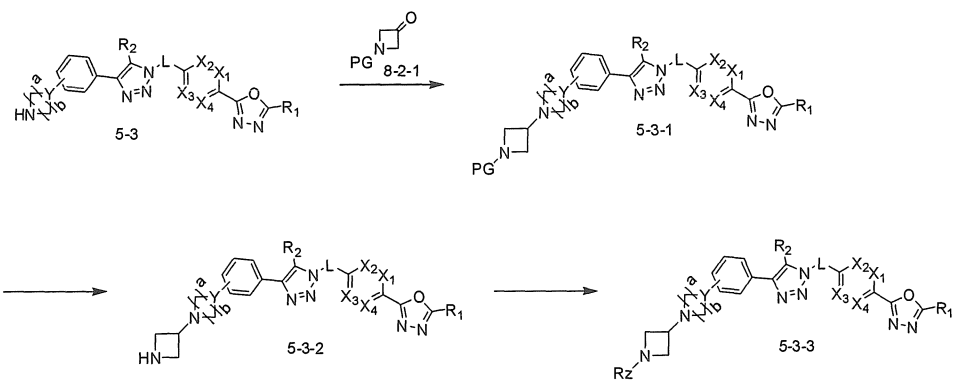
Trong công thức phản ứng 5 ở trên, mỗi a và b có thể độc lập đại diện cho 1 hoặc 2, Y có thể đại diện cho N hoặc CH và PG có thể là C(=O)-O(C1-C5 alkyl), ví dụ, Boc. Rz có thể là OH; halogen; C1-C5 alkyl;  (ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen hoặc C1-C5 alkyl); C1-C6 haloalkyl; $-NR_6R_7$ (ở đây, R_4 và R_5 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl). Rw có thể là C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 5 ở trên, hợp chất 18868 có thể được điều chế ở dạng hợp chất 5-2 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 5-1 bao gồm liên kết ba thu được từ công thức phản ứng 2 hoặc công thức phản ứng 2-1 và hợp chất 1-2.

Sau đó, nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ khỏi hợp chất 5-2 và tham gia phản ứng amin hóa khử (điều chế hợp chất 5-3), để điều chế các hợp chất 3988, 3989, 3990, 3991, 4070, 4368, 4369, 4370, 4371, 4373, 4374, 4375, 4376, 4460, 4461, 4462, 4502, 4503, 4504, 4505 18871, 18924, 18926, v.v. dưới dạng hợp chất 5-4.

Ngoài ra, theo công thức phản ứng 5 ở trên, các hợp chất 4372 và 4377 có thể được điều chế thành hợp chất 5-5 thông qua phản ứng axyl hóa hợp chất 5-3.

[Công thức phản ứng 5-1]

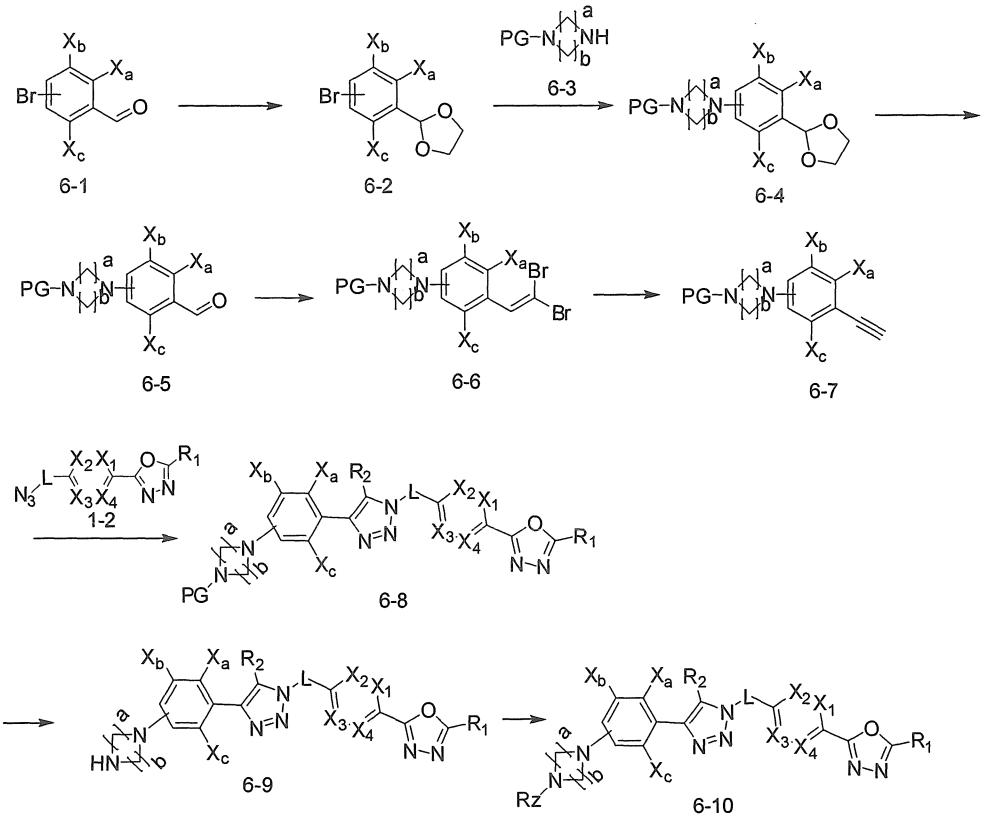


Trong công thức phản ứng 5-1 ở trên, mỗi a và b có thể độc lập đại diện cho 1 hoặc 2, Y có thể đại diện cho N hoặc CH và PG có thể là C(=O)-O(C1-C5 alkyl), ví dụ, Boc. Trong công thức phản ứng 5-1 ở trên, Rz có thể đại diện cho halogen, C1-C5 alkyl hoặc C3-C6 xycloalkyl.

Theo công thức phản ứng 5-1 ở trên, hợp chất 18872 có thể được điều chế thành hợp chất 5-3-1 thông qua phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất 5-3 được điều chế trong công thức phản ứng 5 và hợp chất 8-2-1 có nhóm bảo vệ amin.

Sau đó, nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ khỏi hợp chất 5-3-1 để điều chế hợp chất 5-3-2 và điều chế hợp chất 18877 và 18878 dưới dạng hợp chất 5-3-3 thông qua phản ứng amin hóa khử.

[Công thức phản ứng 6]



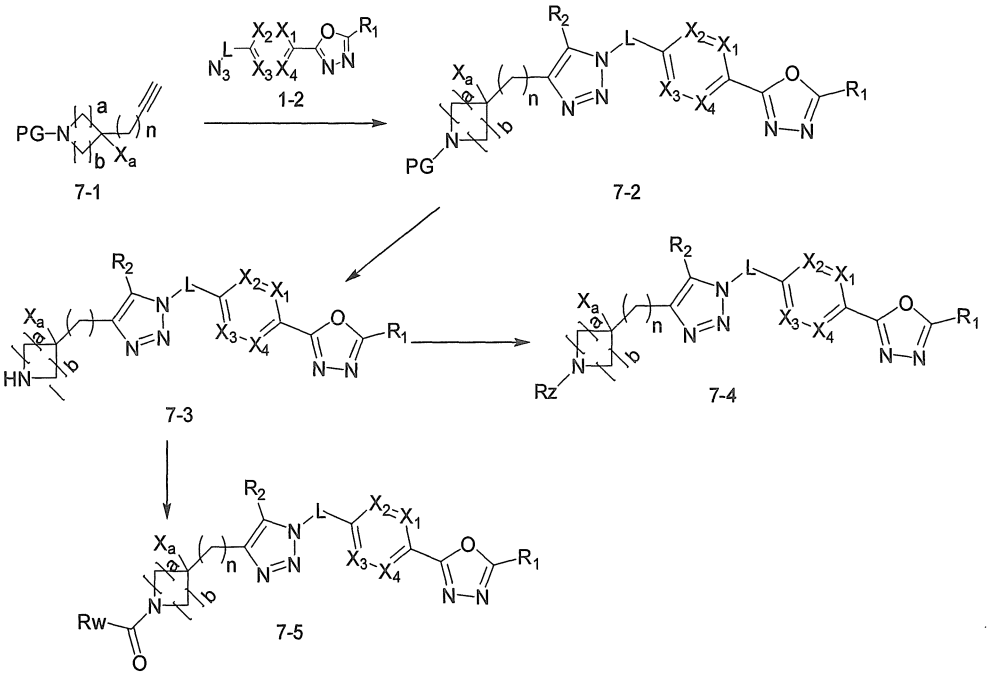
Trong công thức phản ứng 6 ở trên, mỗi a và b có thể đại diện độc lập cho 1 hoặc 2 và Rz có thể giống với mô tả trong công thức phản ứng 5 hoặc công thức phản ứng 5-1.

Theo công thức phản ứng 6 ở trên, hợp chất 6-2 trong đó nhóm aldehyt của hợp chất 6-1 được bảo vệ bằng nhóm axetal có thể được điều chế và hợp chất 6-4 có thể được điều chế thông qua liên kết CN (phản ứng Buchwald) với hợp chất 6-3. Sau đó, hợp chất 6-5 có cấu trúc aldehyt có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ axetal và hợp chất 6-7 có liên kết ba có thể được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng Corey-Fuchs, sau đó hợp chất 6-8 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy với hợp chất 1-2. Nhóm bảo vệ (protecting group, PG) amin của hợp chất 6-8 có thể bị loại bỏ để tổng hợp các hợp chất 4316, 4317, 4396, 4397, 4398, 4399, 4439, 4440, 4450, 16797 và 18893 tương ứng với hợp chất 6-9. Có thể thực hiện phản ứng amin hóa khử với hợp chất 6-9 để điều chế hợp chất 6-10.

Các hợp chất 6-10 được điều chế bằng công thức phản ứng 6 ở trên có thể là các hợp chất 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4419, 4420, 4421, 4422, 4424, 4425, 4426, 4427,

4429, 4430, 4441, 4442, 44443, 44443, 4451, 4452, 4453, 4454, 4455, 4483, 4484, 4485, 4486, 4569, 4570, 4571, 4572, 4573, 4576, 4577, v.v.

[Công thức phản ứng 7]



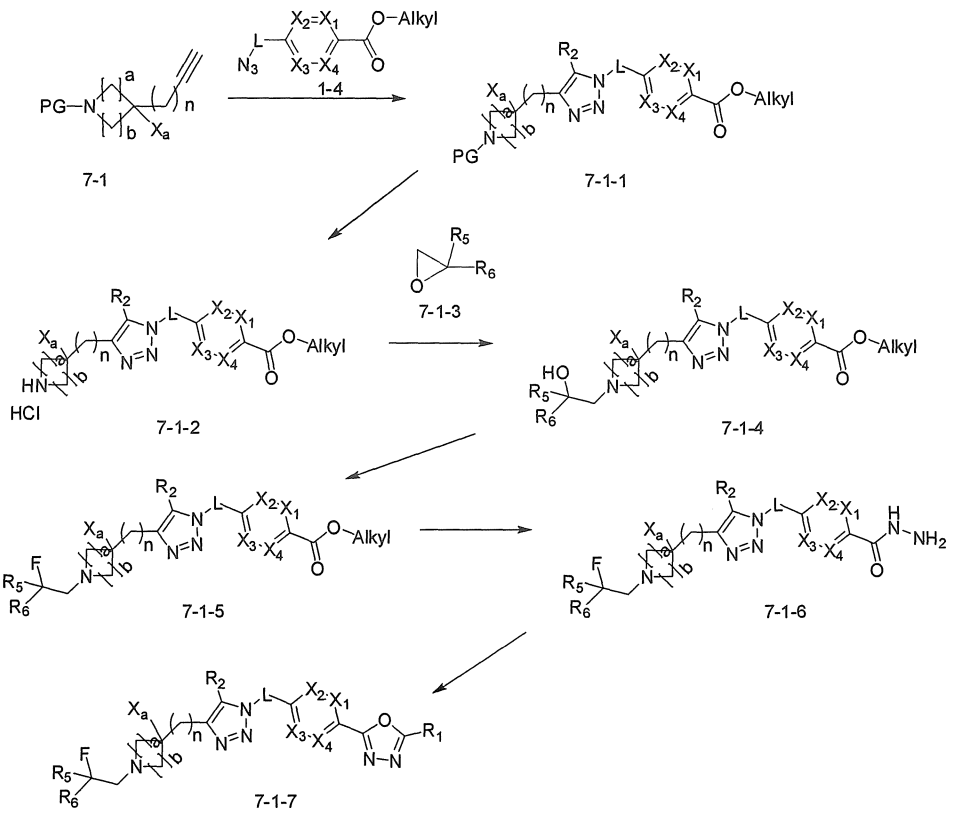
Trong công thức phản ứng 7 ở trên, a và b có thể độc lập đại diện cho 1 hoặc 2, n có thể đại diện cho một số nguyên từ 0 đến 5 và Rz và Rw có thể giống với mô tả trong công thức phản ứng 5.

Theo công thức phản ứng 7 ở trên, các hợp chất 3805, 3926, 3961, 3999, 4000, v.v., có thể được điều chế thành hợp chất 7-2 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 7-1 có liên kết ba và hợp chất 1-2. Ngoài ra, một nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ khỏi hợp chất 7-2 để điều chế hợp chất 7-3 và sau đó điều chế hợp chất 7-4 thông qua phản ứng amin hóa khử.

Các hợp chất 7-4 được điều chế bằng công thức phản ứng 7 ở trên có thể là các hợp chất 3806, 3807, 3808, 3809, 3810, 3951, 3952, 3953, 3954, 3955, 4002, 4003, 4005, 4006, 4007, 4008, 4014, 4026, 4027, v.v.

Ngoài ra, hợp chất 7-3 có thể tham gia phản ứng axyl hóa hoặc phản ứng amit để điều chế hợp chất amit 7-5, ví dụ: hợp chất 3811, 3812, 3813, 3891, 3892, 3893, 3894, 3956, 3957, 3958, 3959, 4004, 4009, 4015, 4028, 4029, v.v.

[Công thức phản ứng 7-1]

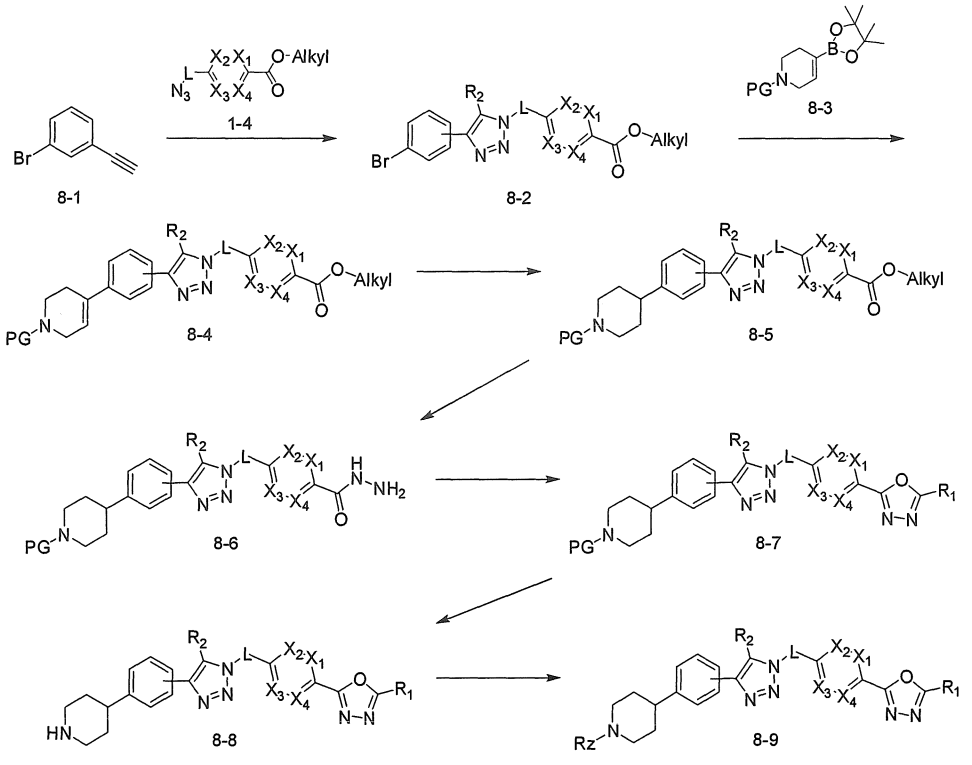


Trong công thức phản ứng 7-1 ở trên, a và b có thể độc lập đại diện cho 1 hoặc 2, n có thể đại diện cho một số nguyên từ 0 đến 5, alkyl có thể là C1-C5 alkyl và R_5 và R_6 có thể độc lập đại diện cho H, halogen hoặc nhóm C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 7-1 ở trên, hợp chất 7-1-1 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 7-1 và hợp chất 1-4, sau đó có thể loại bỏ nhóm bảo vệ amin bằng axit để điều chế hợp chất 7-1-2. Sau đó, hợp chất 7-1-4 có thể được điều chế bằng cách phản ứng với hợp chất 7-1-3, là một hợp chất oxiran và hợp chất 7-1-5 có thể được điều chế bằng cách thế một nhóm hydroxy bằng florua, rồi hợp chất 7-1-6 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin. Sau đó, hợp chất 7-1-7 có thể được

điều chế bằng phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit. Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 7-1 có thể là hợp chất 3895, 3896, v.v.

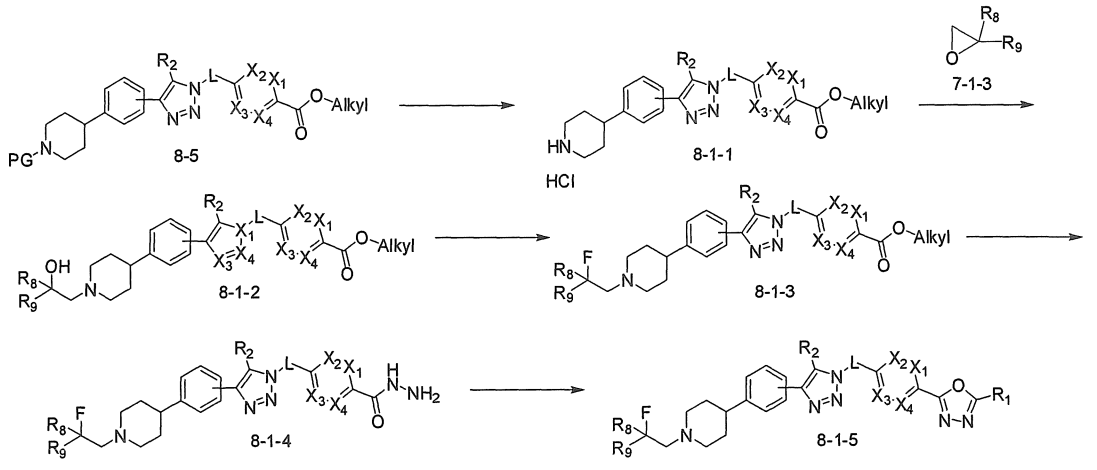
[Công thức phản ứng 8]



Trong công thức phản ứng 8 ở trên, mỗi a và b có thể độc lập đại diện cho 1 hoặc 2, alkyl có thể là C1-C5 alkyl và Rz có thể giống với mô tả trong công thức phản ứng 5.

Theo công thức phản ứng 8 ở trên, hợp chất 8-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 8-1 có liên kết ba và hợp chất 1-4, sau đó hợp chất 8-4 có thể được điều chế thông qua phản ứng ghép CC (phản ứng Suzuki) với hợp chất 8-3 có nhóm bảo vệ. Sau đó, hợp chất 8-5 có thể được điều chế thông qua phản ứng khử và hợp chất 8-6 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, rồi phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 4001 dưới dạng hợp chất 8-7. Sau khi điều chế hợp chất 8-8 bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin của hợp chất 8-7, hợp chất 8-9 có thể được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử và có thể là các hợp chất 4010, 4011, 4012, 4013, 4290, 4291, 4292, 4293, 19087, v.v., dưới dạng hợp chất 8-9.

[Công thức phản ứng 8-1]

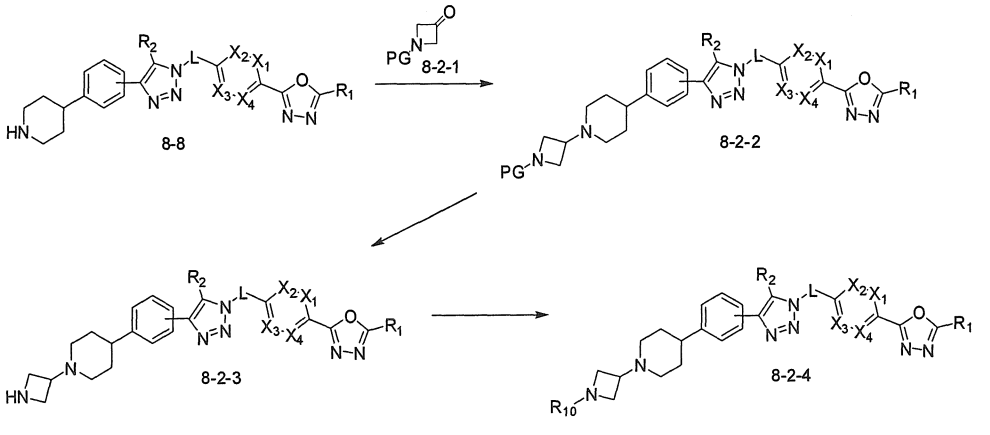


Trong công thức phản ứng 8-1 ở trên, alkyl có thể là C1-C5 alkyl, và R_8 và R_9 mỗi nhóm có thể đại diện độc lập cho H, halogen hoặc nhóm C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 8-1 ở trên, hợp chất 8-1-1 có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amin của hợp chất 8-5 được điều chế trong công thức phản ứng 8 bằng một axit, sau đó phản ứng với hợp chất 7-1-3, hợp chất này là hợp chất oxiran, để điều chế hợp chất 8-1-2. Sau khi điều chế hợp chất 8-1-3 bằng cách thế nhóm hydroxyl của hợp chất 8-1-2 bằng florua, hợp chất 8-1-4 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, sau đó phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 8-1-5.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 8-1 có thể là hợp chất 4349, 4350, v.v.

[Công thức phản ứng 8-2]

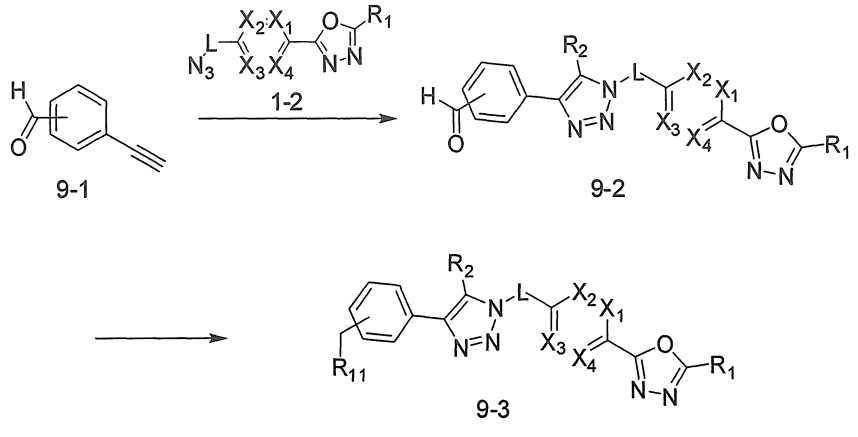


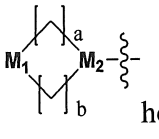
Trong công thức phản ứng 8-2 ở trên, R_{10} có thể đại diện cho H, halogen hoặc C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 8-2 ở trên, hợp chất 8-2-2 có thể được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất 8-8 được điều chế trong công thức phản ứng 8 và hợp chất 8-2-1 có nhóm bảo vệ amin và nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 8-2-3 và sau đó điều chế hợp chất 8-2-4 thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 8-2 có thể là các hợp chất 4294, 4295, 4296, v.v.

[Công thức phản ứng 9]



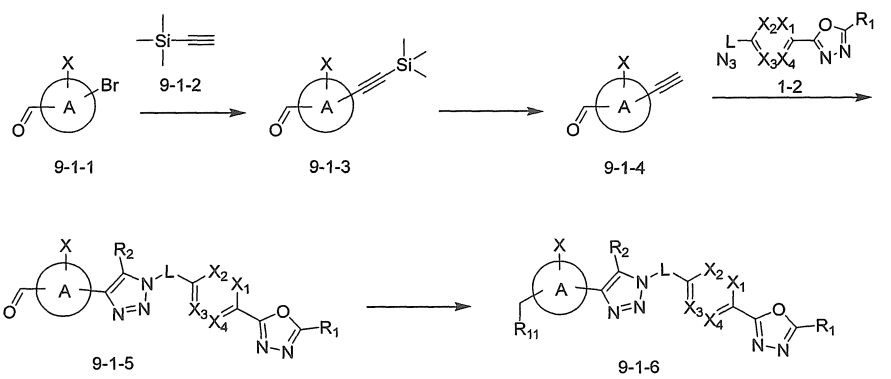
Trong công thức phản ứng 9 ở trên, R_{11} có thể là  hoặc  , trong đó H của nhóm chức có thể được thế độc lập với OH; halogen; C1-C5 alkyl; C1-C6 haloalkyl, v.v.

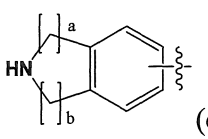
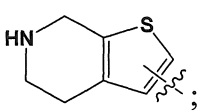
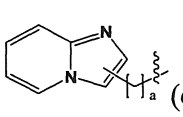
Theo công thức phản ứng 9 ở trên, hợp chất 9-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 9-1 và hợp chất 1-2, sau đó hợp chất 9-3 có thể được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 9 trên có thể là các hợp chất 3915, 3916, 3917, 3918, 3919, 3963, 3964, 3965, 3966, 4400, 4401, 4402, 4403, 4404, 4405, 4406, 4407, 4408, 44109,, 4411, 4412, 4413, 4414, 4415, 4416, 4417, 4418, 4466, 4467,

4468, 4469, 4470, 4471, 4472, 447, 447, 447, 4549, 4550, 4551, 4552, 4553, 4554, 4555, 4556, 4557, 4558, 4559, 4560, 4561, 4562, 4563, 4564, 456, 4590, 18058, 18306, 18307, 18308, 18457, 18459, 18822, 18823, 18882, 4604, 4605, 4606, 4607, 4608, 4609, 4610, 4611, v.v.

[Công thức phản ứng 9-1]



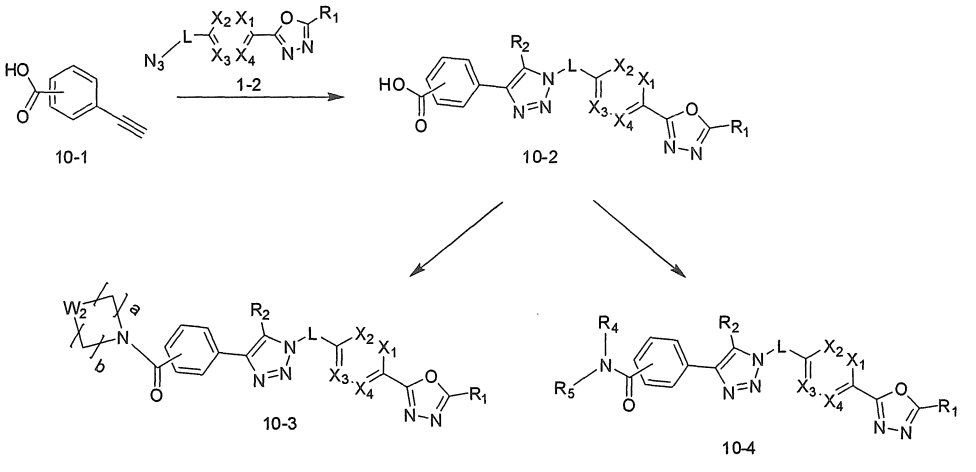
Trong công thức phản ứng 9-1 ở trên, vòng A có thể là C4-C6 xycloalkenyl; C6-C12 aryl; heteroaryl 5 đến 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S;  (ở đây, a hoặc b là một số nguyên độc lập của 1 hoặc 2);  ;  (ở đây, a là số nguyên 0, 1 hoặc 2); hoặc pyridinon. Trong trường hợp này, R_{11} có thể là halogen hoặc -Q1-Q2-Ra. Ngoài ra, X liên kết với vòng A có thể đại diện cho F, Cl hoặc Br.

Theo công thức phản ứng 9-1 ở trên, hợp chất 9-1-3 có nhóm bảo vệ trimetyl silan có thể được điều chế thông qua liên kết CC (Sonogashira) giữa hợp chất halogenua 9-1-1 và hợp chất 9-1-2 có liên kết ba, sau đó hợp chất 9-1-4 có cấu trúc aldehyt có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trimetyl silan.

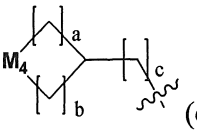
Hợp chất 9-1-5 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 9-1-4 và hợp chất 1-2, sau đó hợp chất 9-1-6 có thể được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất được điều chế theo công thức phản ứng 9-1 ở trên có thể là các hợp chất 18059, 18309, 18310, 18311, 18483, 18554, 18622, 18711, 18712, 18713, 19088, 19089, 19090, 19091, 18712, 18713, 19088, 19089, 19090, 19091, 19092, 19094, 91094, 91094, 9, 19099, 19100, 17532, 17533, 17534, 17535, 17545, 17773, 17774, 17775, 17777, 17778, 17912, 17913, 17914, 17915, 17, 18185, 18187, 18188, 18260, 18947, 18948, 18949 và 18950.

[Công thức phản ứng 10]



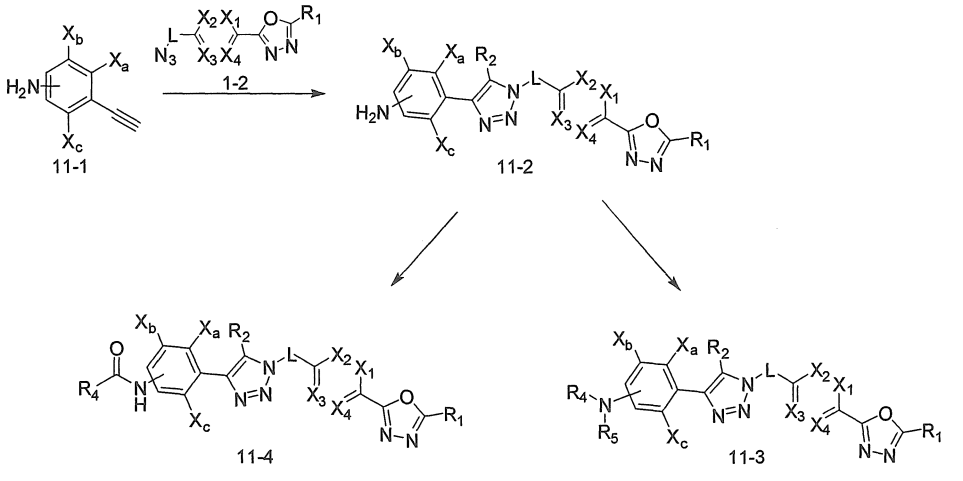
Trong công thức phản ứng 10 ở trên, mỗi a và b có thể độc lập là 1 hoặc 2, và W_2 có thể là O, CH_2, CH(C1-C5 alkyl), NH hoặc N-(C1-C5)alkyl.

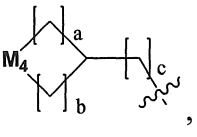
Trong công thức phản ứng 10 ở trên, mỗi R_4 và R_5 có thể độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl và ít nhất một H có thể độc lập  (ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen, C1-C5 alkyl, C3-C6 xycloalkyl hoặc -C(=O)-O(C1-C5 alkyl) hoặc $-NR_6R_7$ (ở đây, R_6 và R_7 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl).

Theo công thức phản ứng 10 ở trên, các hợp chất 3659, 3660, 3731, 3732 và 3739 có thể được điều chế thành hợp chất 10-2 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 10-1 và hợp chất 1-2.

Thông qua liên kết amit với hợp chất 10-2, các hợp chất 3829, 3885, 3886, 3887, 4448, 4482, v.v., có thể được điều chế dưới dạng hợp chất amit 10-3, và các hợp chất 4449 và 4480 có thể được điều chế dưới dạng hợp chất 10-4.

[Công thức phản ứng 11]

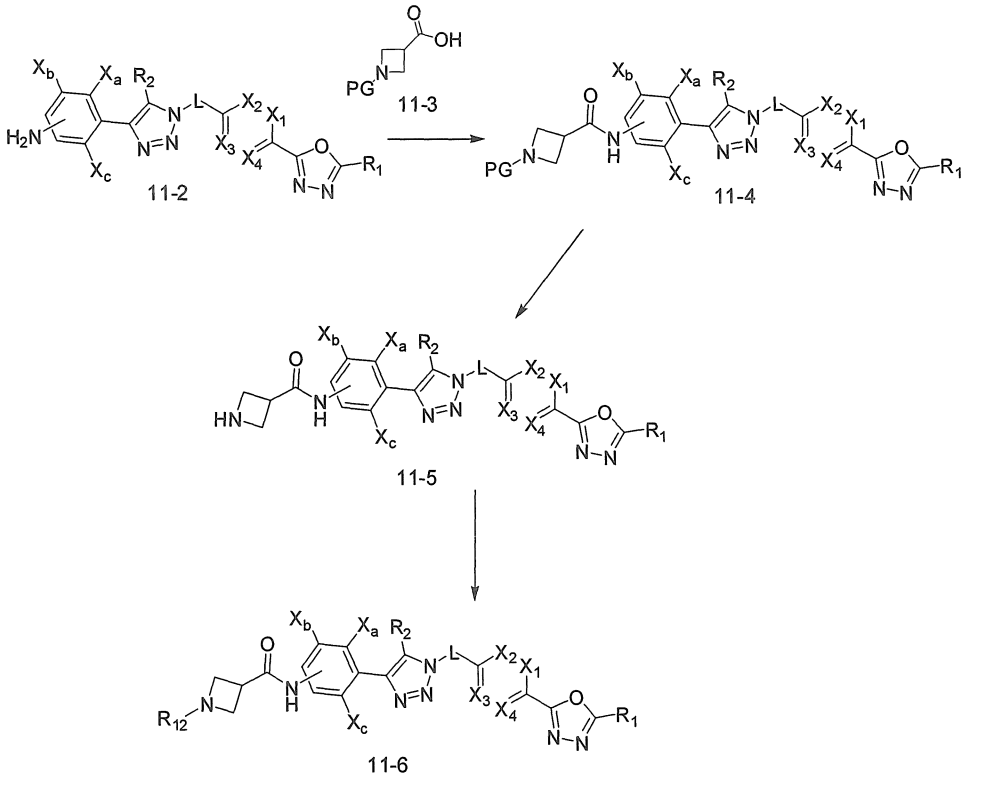


Trong công thức phản ứng 11 ở trên, mỗi R_4 và R_5 có thể độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl và ít nhất một H có thể được thế độc lập với OH; halogen;  , v.v.

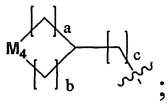
Theo công thức phản ứng 11 ở trên, hợp chất 11-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 11-1 và hợp chất 1-2, sau đó các hợp chất 3774, 3824, 3827, 3828, 3830, 4323, 4324, 4325, 4326, 4330, 4331, 4332, 4431, 4432, 4433, 4434, 4435, 4436, 4437 và 4438 có thể được điều chế ở dạng hợp chất 11-3 thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất 11-2 có thể tham gia phản ứng axyl hóa và phản ứng amit để điều chế các hợp chất 3775, 3776, 3777, 3825, 3826, 3987, 4229, 4230, 4231, 4327, 4328, 4329, 4333, 4334, 4335, 4351, 4352, 4353, v.v., dưới dạng hợp chất 11-4.

[Công thức phản ứng 11-1]



Trong công thức phản ứng 11-1 ở trên, R_{12} có thể là OH; halogen; C1-C5 alkyl;

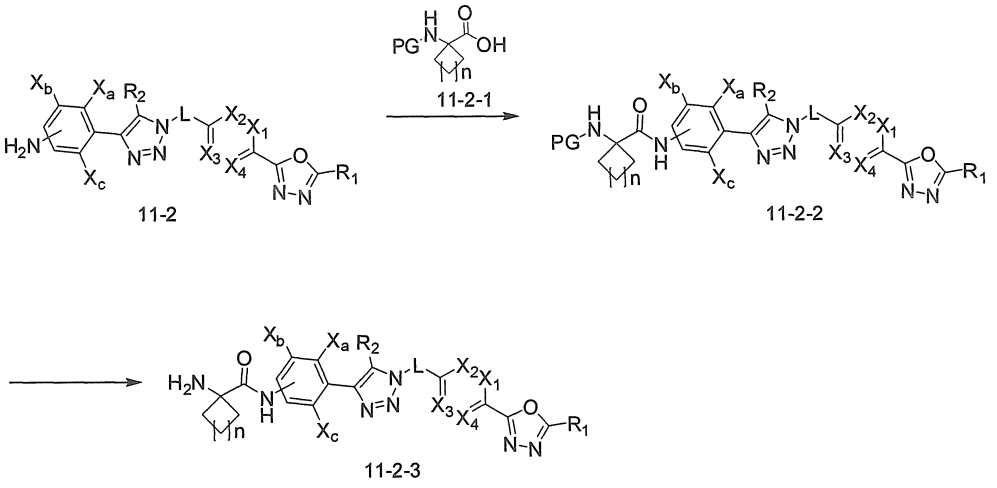


; C1-C6 haloalkyl; $-NR_6R_7$ (ở đây, R_6 và R_7 có thể độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).

Theo công thức phản ứng 11-1, sau khi điều chế hợp chất 11-4 tạo thành liên kết amit giữa hợp chất 11-2 được điều chế trong công thức phản ứng 11 và hợp chất 11-3 có nhóm bảo vệ amin, hợp chất 4463 có thể được điều chế thành hợp chất 11-5 bằng cách loại bỏ một nhóm bảo vệ amin.

Hợp chất 11-5 có thể được phản ứng amin hóa khử để điều chế hợp chất 4464 và 4465 dưới dạng hợp chất 11-6.

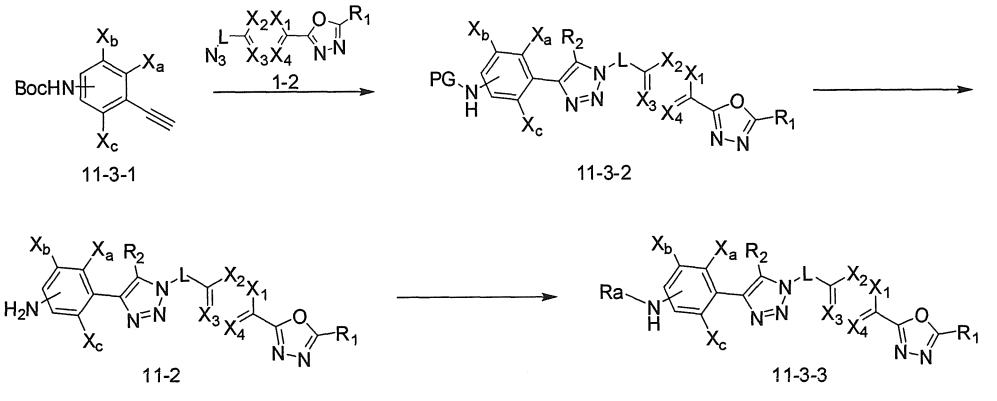
[Công thức phản ứng 11-2]



Trong công thức phản ứng 11-2 ở trên, n có thể là 1 hoặc 2.

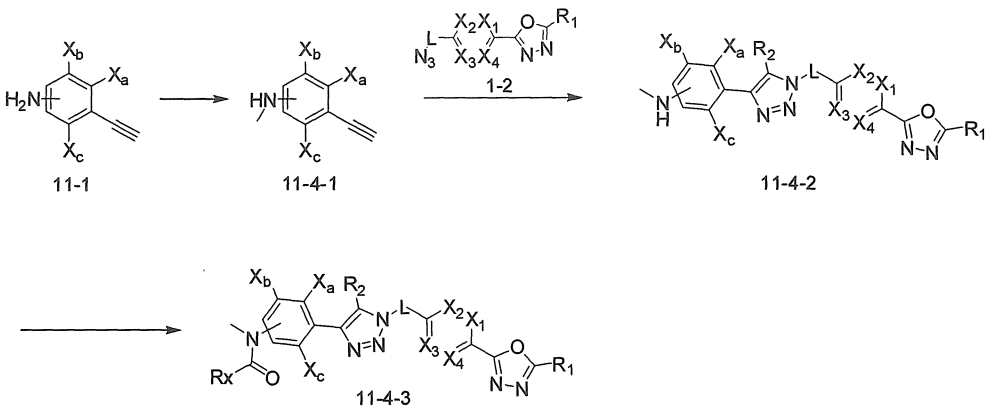
Theo công thức phản ứng 11-2 ở trên, hợp chất 4495 và 4496 có thể được điều chế thành hợp chất 11-2-2 tạo thành liên kết amit giữa hợp chất 11-2 được điều chế trong công thức phản ứng 11 và hợp chất 11-2-1 có nhóm bảo vệ amin. Sau đó, nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 4497 và 4498 dưới dạng hợp chất 11-2-3.

[Công thức phản ứng 11-3]



Theo công thức phản ứng 11-3 ở trên, hợp chất 3741 có cấu trúc của hợp chất 11-3-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 11-3-1 có nhóm bảo vệ amin và hợp chất 1-2. Sau đó, nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 11-2, và sau đó hợp chất 11-3-3 được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử.

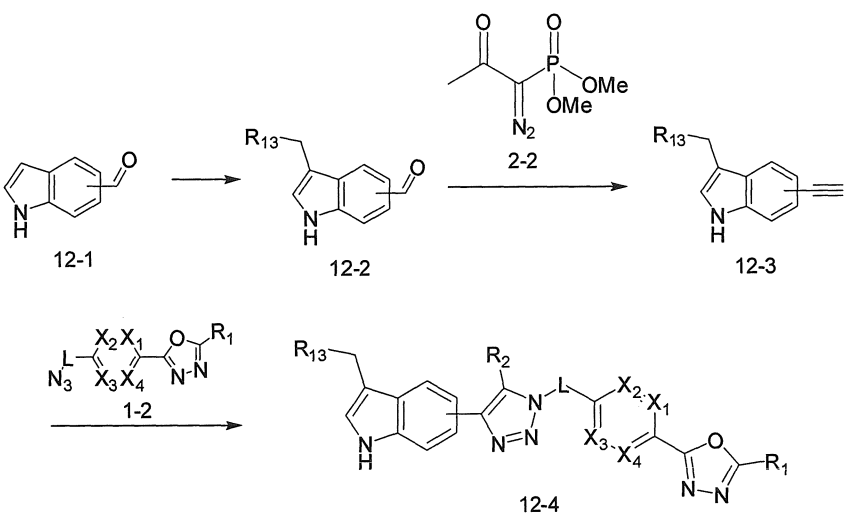
[Công thức phản ứng 11-4]



Trong công thức phản ứng 11-4 ở trên, Rx có thể là C1-C5 alkyl hoặc C1-C5 alkoxy.

Theo công thức phản ứng 11-4 ở trên, hợp chất 11-1 có liên kết ba có thể tham gia phản ứng amin hóa khử để điều chế hợp chất 11-4-1 và điều chế hợp chất 11-4-2 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy với hợp chất 1-2. Sau đó, hợp chất 3889 và 3890 có thể được điều chế thành hợp chất 11-4-3 thông qua phản ứng axyl hóa.

[Công thức phản ứng 12]

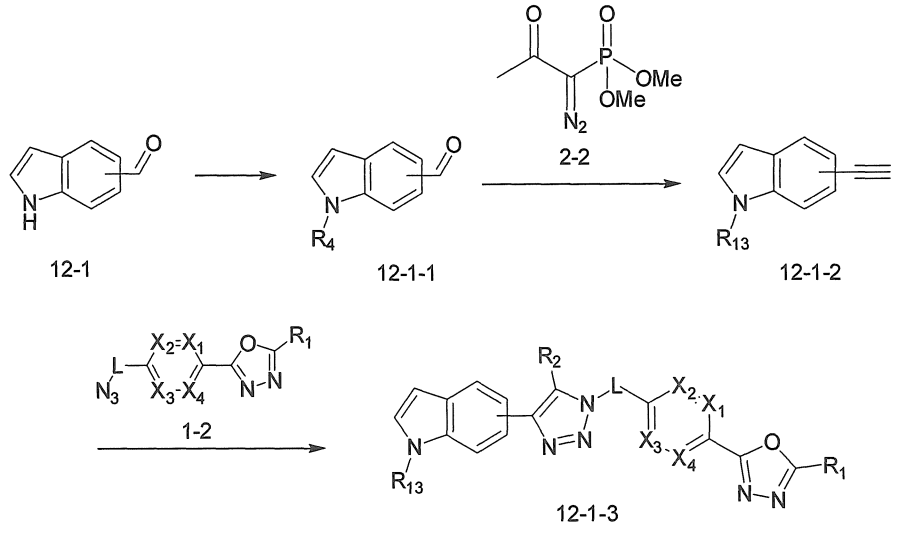


Trong công thức phản ứng 12 ở trên, R_{13} có thể là -Q1-Q2-Ra.

Theo công thức phản ứng 12 ở trên, hợp chất 12-1 có cấu trúc andehyt có thể tham gia phản ứng Mannich để điều chế hợp chất 12-2, sau đó hợp chất 12-3 có cấu trúc liên kết ba có thể được tổng hợp với hợp chất 2-2, là một thuốc thử phosphonat. Sau đó, các hợp chất 3944, 3962, 3986, 4108, 4109, 4110, 4111, 4112, 4134, 4492, 4493 và 17255 có thể

được điều chế ở dạng hợp chất 12-4 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy với hợp chất 1-2.

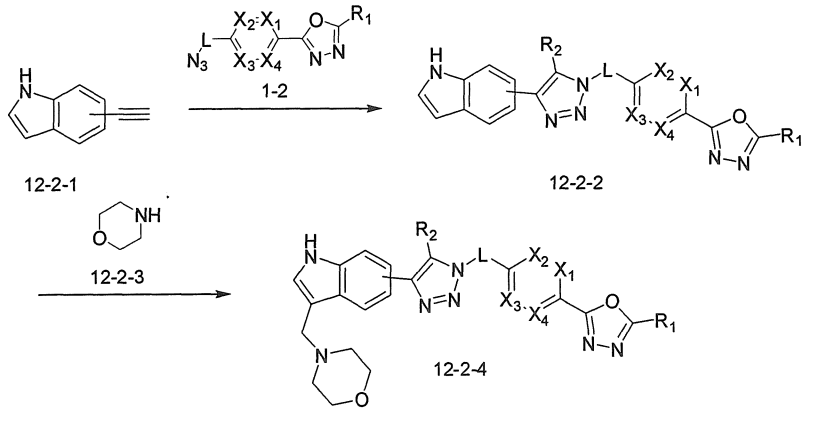
[Công thức phản ứng 12-1]



Trong công thức phản ứng 12-1 ở trên, R_{13} có thể là $-(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1).

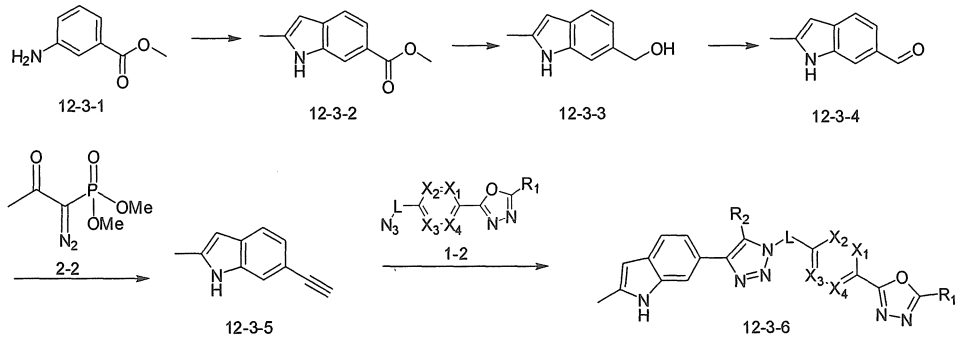
Theo công thức phản ứng 12-1 ở trên, hợp chất 12-1 có cấu trúc andehyt có thể tham gia phản ứng amin hóa khử để điều chế hợp chất 12-1-1, sau đó hợp chất 12-1-2 có cấu trúc liên kết ba có thể được tổng hợp với hợp chất 2-2, là thuốc thử phosphonat. Sau đó, hợp chất 3914 và 4136 có thể được điều chế thành hợp chất 12-1-3 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy với hợp chất 1-2.

[Công thức phản ứng 12-2]



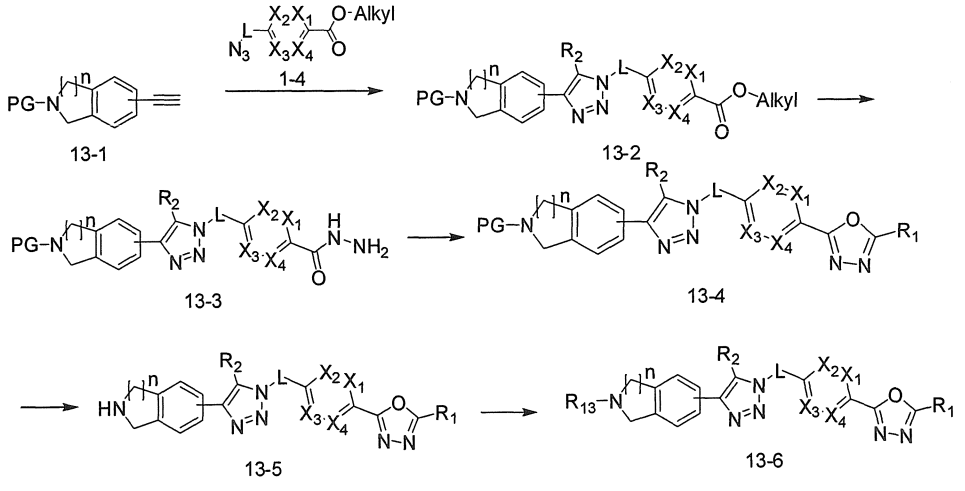
Theo công thức phản ứng 12-2 ở trên, hợp chất 12-2-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 12-2-1 thu được từ công thức phản ứng 2 và hợp chất 1-2, sau đó các hợp chất 4023, 4186 và 4187 có thể được điều chế dưới dạng hợp chất 12-2-4 thông qua phản ứng Mannich với hợp chất 12-2-3.

[Công thức phản ứng 12-3]



Theo công thức phản ứng 12-3 ở trên, hợp chất 12-3-1 có thể được tổng hợp indol được xúc tác bởi Pd(II) để điều chế hợp chất 12-3-2 và điều chế hợp chất 12-3-3 có cấu trúc rượu thông qua phản ứng khử. Sau đó, hợp chất 12-3-4 có cấu trúc aldehyt có thể được điều chế thông qua phản ứng oxy hóa và hợp chất 12-3-5 có cấu trúc liên kết ba có thể được điều chế bằng hợp chất 2-2, là thuốc thử phosphonat. Sau đó, các hợp chất 4287 và 4288 có thể được điều chế thành hợp chất 12-3-6 có cấu trúc triazol thông qua phản ứng nhấp nháy với các hợp chất 1-2, là 1,3,4-oxadiazol.

[Công thức phản ứng 13]

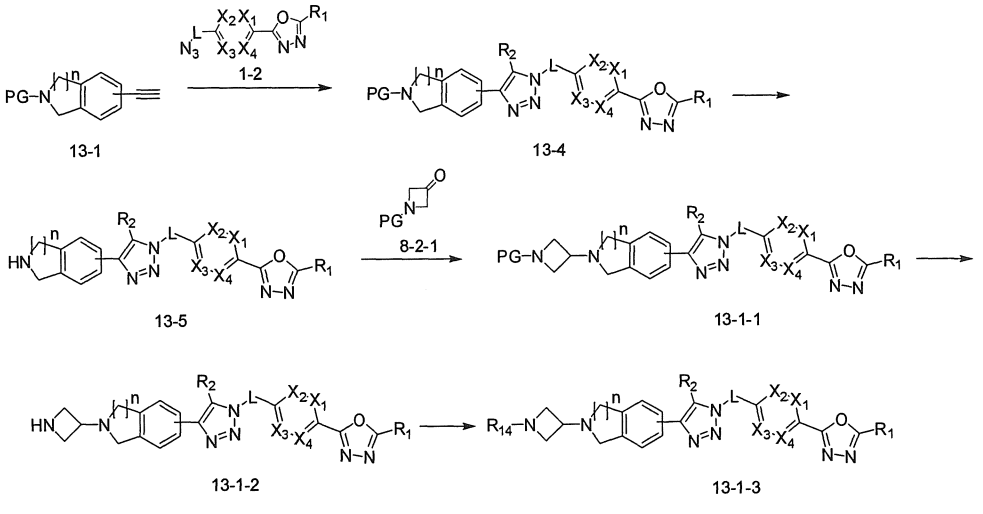


Trong công thức phản ứng 13 ở trên, n có thể là 1 hoặc 2, alkyl có thể là C1-C5 alkyl và R_{13} có thể là -$(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1).

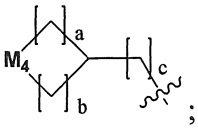
Theo công thức phản ứng 13 ở trên, hợp chất 13-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 13-1 thu được từ công thức phản ứng 2 và hợp chất 1-4, sau đó hợp chất 13-3 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, rồi phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 13-4. Sau đó, nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 4539 dưới dạng hợp chất 13-5, và sau đó hợp chất 13-6 được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất được điều chế theo công thức phản ứng 13 trên có thể là các hợp chất 4051, 4052, 4053, 4054, 4055, 4209, 4210, 4211, 4212, 4213, 4358, 4359, 4360, 4361, 4362, 4363, 4364, 4365, 4366, 4513, 4515, 4516, 4517, 4518, 4519, 4529, 4530, 4531, 4532, 4533, 4534, 4535, 4536, 4537, 4538, 4533, 17458, 17460, 19002, 19004, v.v.

[Công thức phản ứng 13-1]



Trong công thức phản ứng 13-1 ở trên, R_{14} có thể là OH; halogen; C1-C5 alkyl;

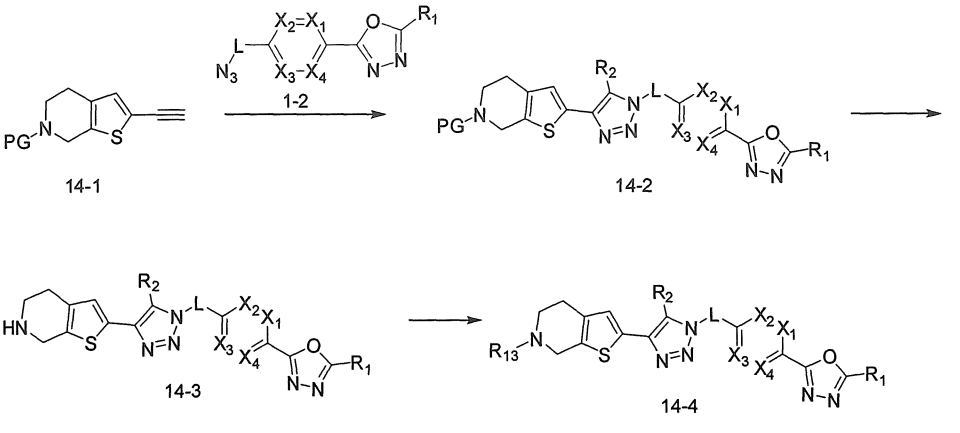


; C1-C6 haloalkyl; -NR_6R_7; -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).

Theo công thức phản ứng 13-1 ở trên, hợp chất 13-4 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 13-1 thu được từ công thức phản ứng 2 và hợp chất 1-2, sau đó một nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 13-5. Sau đó, hợp chất 13-1-1 có thể được điều chế thông qua phản ứng amin hóa khử với hợp chất 8-2-1 có nhóm bảo vệ amin và nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 13-1-2 và sau đó điều chế hợp chất 13-1-3 thông qua phản ứng amin hóa khử.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 13-1 ở trên có thể là các hợp chất 4392, 4393, 4394, 4395, v.v.

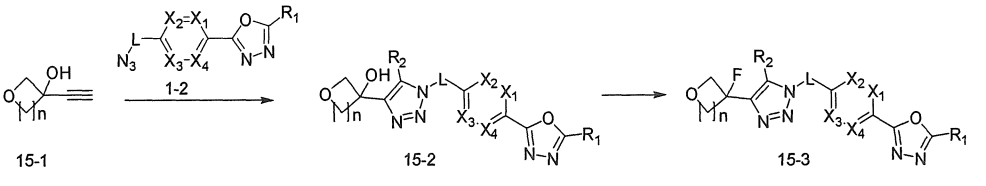
[Công thức phản ứng 14]



Trong công thức phản ứng 14 ở trên, R_{13} có thể là $-(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1).

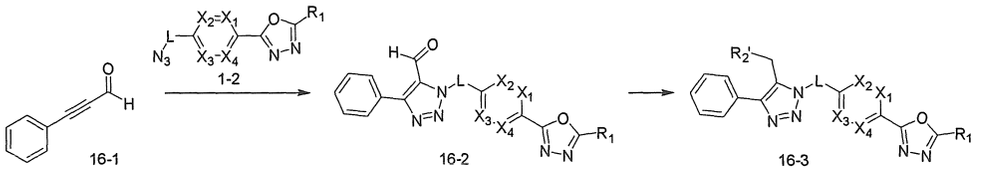
Theo công thức phản ứng 14 ở trên, hợp chất 14-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 14-1 có nhóm bảo vệ amin thu được qua công thức phản ứng 2-1 và hợp chất 1-2, sau đó nhóm bảo vệ amin này có thể được loại bỏ để điều chế hợp chất 4499 ở dạng hợp chất 14-3. Sau đó, hợp chất 4500, 4501, v.v., có thể được điều chế thành hợp chất 14-4 thông qua phản ứng amin hóa khử.

[Công thức phản ứng 15]



Theo công thức phản ứng 15 ở trên, hợp chất 15-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất 15-1 có liên kết ba và hợp chất 1-2. Các hợp chất được điều chế theo công thức phản ứng trên có thể là 4276, 4277, 4278 và 4279. Sau đó, nhóm hydroxyl của hợp chất 15-2 có thể được thế bằng florua để điều chế các hợp chất 4280, 4281, 4282 và 4283 có cấu trúc của hợp chất 15-3.

[Công thức phản ứng 16]

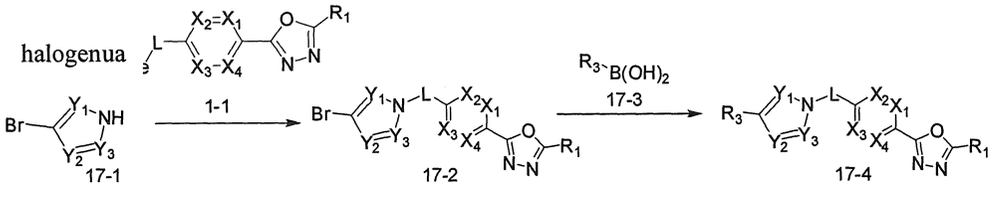


Trong công thức phản ứng 16 ở trên, R_2' có thể là H, C1-C5 alkyl, OH hoặc N(C1-C5 alkyl)$_2$.

Theo công thức phản ứng 16 ở trên, hợp chất 16-2 có cấu trúc triazol có thể được điều chế thông qua phản ứng nhấp nháy giữa hợp chất andehyt 16-1 có liên kết ba và hợp chất 1-2, sau đó hợp chất 16-3 có thể được điều chế thông qua phản ứng khử và phản ứng khử amin.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 16 ở trên có thể là các hợp chất 4478, 4479, 4490 và 4491.

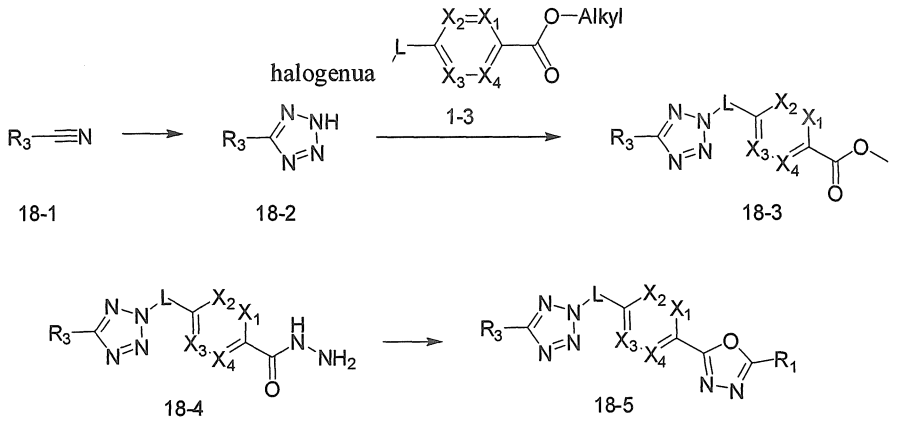
[Công thức phản ứng 17]



Theo công thức phản ứng 17 ở trên, hợp chất 3949 có thể được điều chế thành hợp chất 17-2 thông qua phản ứng thế giữa hợp chất 17-1 và hợp chất 1-1. Sau đó, hợp chất 17-4 có thể được điều chế thông qua liên kết CC (phản ứng Suzuki) với hợp chất 17-3.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 17 ở trên có thể là các hợp chất 3945, 3950, 4133, 4208, v.v.

[Công thức phản ứng 18]

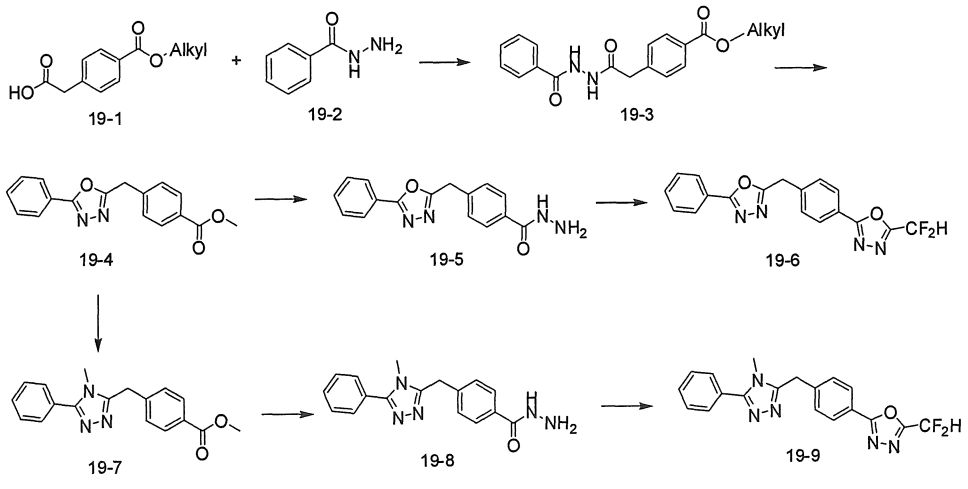


Trong công thức phản ứng 18 ở trên, alkyl có thể là C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 18 ở trên, hợp chất 18-1 có thể được sử dụng để điều chế hợp chất 18-2 dưới dạng tetrazol và hợp chất 18-3 có thể được điều chế bằng phản ứng thế với hợp chất 1-3 trong điều kiện cơ bản. Sau đó, hợp chất 18-4 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, rồi phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 18-5.

Hợp chất được điều chế bằng công thức phản ứng 18 ở trên có thể là các hợp chất 4232, 4233, 4234, 4235, v.v.

[Công thức phản ứng 19]



Trong công thức phản ứng 19 ở trên, alkyl có thể là C1-C5 alkyl.

Theo công thức phản ứng 19 ở trên, hợp chất 19-3 có thể được điều chế thông qua phản ứng liên kết amit giữa hợp chất 19-1 và hợp chất 19-2, sau đó cho phản ứng với 1-metoxy-N-trietylammoniosulfonyl-metanimidat (thuốc thử Burgess) để điều chế hợp chất 19-4 có cấu trúc oxadiazol. Sau đó, hợp chất 19-5 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, rồi phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 3980 dưới dạng hợp chất 19-6.

Ngoài ra, hợp chất 19-4 có thể được xử lý bằng metylamin (2,0 M trong THF) để điều chế hợp chất 19-7, sau đó hợp chất 19-8 có thể được điều chế bằng cách sử dụng hydrazin, rồi phản ứng với trifloaxetic anhydrit hoặc difloaxetic anhydrit để điều chế hợp chất 3981 làm hợp chất 19-9.

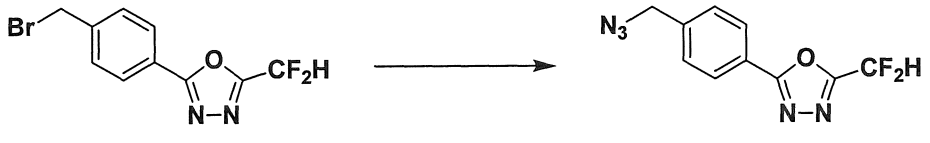
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ ưu tiên để hiểu rõ hơn về sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa mà không nhằm giới hạn sáng chế.

Thuốc thử và dung môi được đề cập bên dưới được mua từ Sigma-Aldrich, TCI, trừ khi được chỉ định khác, và Waters e2695 được sử dụng cho HPLC và Merck (230-400 mesh) được sử dụng cho silica gel cho sắc ký cột. Dữ liệu ^{1}H NMR được đo bằng cách sử dụng Bruker 400 MHz và khối phổ là Agilent dòng 1100.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 3657, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(4-(Bromometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,500 g, 5,189 mmol) và natri azit (0,405 g, 6,227 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 40°C trong 18 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản

ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,950 g, 72,9%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3657

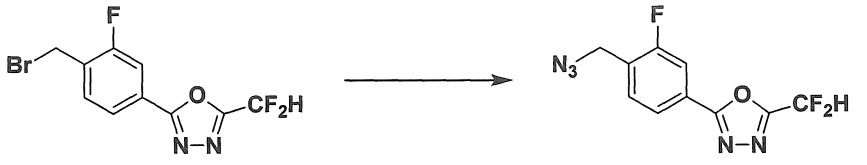


2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,318 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó etynylbenzen (0,035 mL, 0,318 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,032 mL, 0,032 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,001 g, 0,003 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 62,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,86 – 7,82 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 354,2 (M^+ +1).

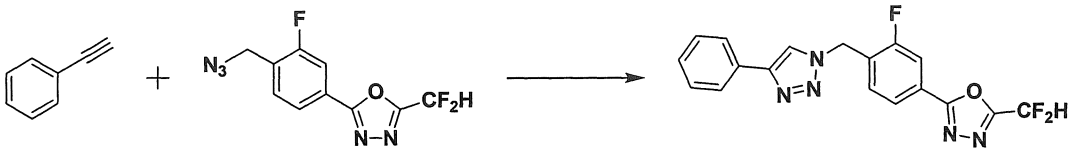
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 3658, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(4-(azidometyl)flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,500 g, 4,885 mmol) và natri azit (0,381 g, 5,862 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 40°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,930 g, 70,7%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3658



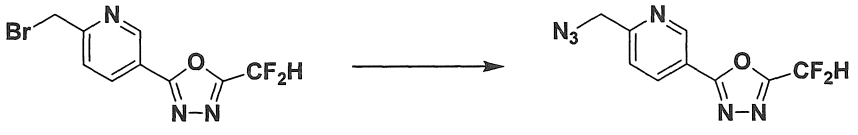
2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,297 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/ nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó etynylbenzen (0,033 mL, 0,297 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,030 mL, 0,030 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,001 g, 0,003 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,065 g, 58,9%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m,

2H), 7,37 (đt, J = 7,9, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 372,3 (M^+ +1).

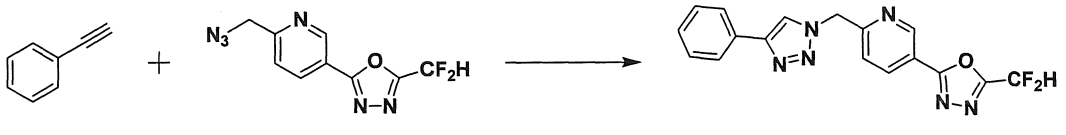
Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 3736, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

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



2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,000 g, 3,447 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri azit (0,224 g, 3,447 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở 40°C trong 2 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,800 g, 92,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3736



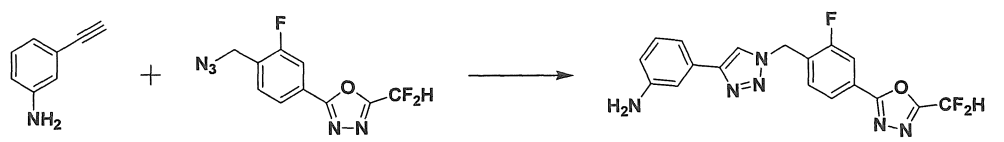
2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,198 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó etynylbenzen (0,022 mL, 0,198 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,020 mL, 0,020 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,004 mL, 0,002 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất

giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 49,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (dt, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 51,6, 1,4 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 1,5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 356,1 (M^+ +1).

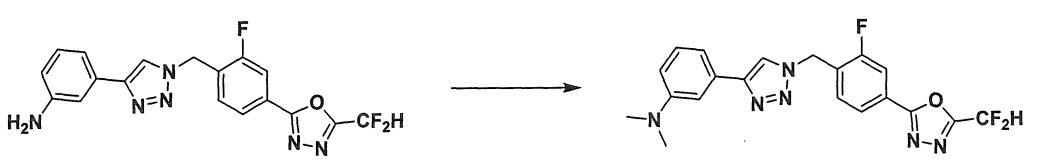
Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 3774, 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin

[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 0,743 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó 3-etynylanilin (0,087 g, 0,743 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,198 g, 69,0%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3774



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,030 g, 0,078 mmol) được điều chế trong bước 1 và formaldehyt (37,00%, 0,063 g, 0,777 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 mL)/axit axetic (0,01 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và sau đó natri xyanoborohydrua (0,015 g, 0,233 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin (0,020 g, 62,2%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,13 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,4, 2,7, 0,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,00 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 415,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 3 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3774, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 2.

【Bảng 2】

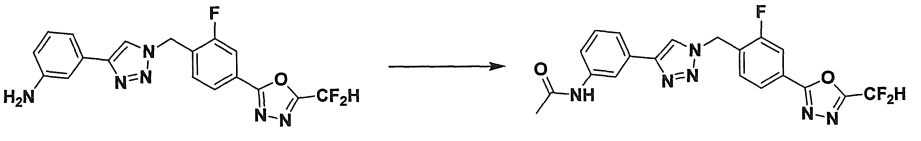
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
232	4330	Xyclohexanon	69
233	4331	Tetrahydro-4H-pyran-4-on	67
234	4332	Oxetan-3-on	52

【Bảng 3】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, 1 H-NMR, MS (ESI)
232	4330	N-xyclohexyl-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) anilin

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,09 (m, 3H), 7,03 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,07 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,81 (dt, *J* = 13,3, 3,7 Hz, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 469,5 (M^+ + H).
233	4331	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,05 (dt, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 6,68 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,99 (dt, *J* = 11,9, 3,5 Hz, 2H), 3,64-3,52 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 471,5 (M^+ + H).
234	4332	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37-7,10 (m, 3H), 7,01 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (ddd, *J* = 8,1, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,03 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,70 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 443,5 (M^+ + H).

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 3775, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)axetamit



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,030 g, 0,078 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 21 và trietylamin (0,013 mL, 0,093 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,006 mL, 0,078 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)axetamit (0,022 g, 66,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,58 (dt, J = 17,6, 8,6 Hz, 3H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,84 (m, 2H), 2,16 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 429,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 5 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3775, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 4.

【Bảng 4】

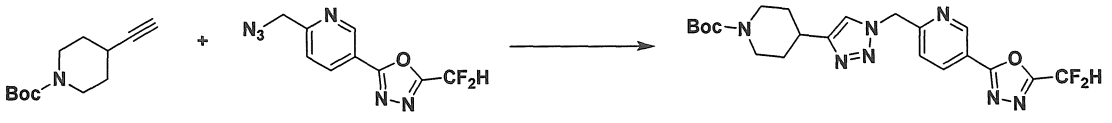
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
23	3776	Metylcloroformat	66
24	3777	Trifloaxetic anhydrit	72
235	4333	Trimetylaxetyl clorua	82

【Bảng 5】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
23	3776	Metyl (3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl) carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,98 (ddd, J = 11,7, 9,0, 1,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,09 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 445,2 (M^+ +1).
24	3777	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)-2,2,2-trifloaxetamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 483,2 (M^+ +1).
235	4333	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)pivalamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,54 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,44-7,11 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 1,33 (s, 9H); LRMS (ESI)

		m/z 471,5 (M^+ + H).

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 3805, tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat

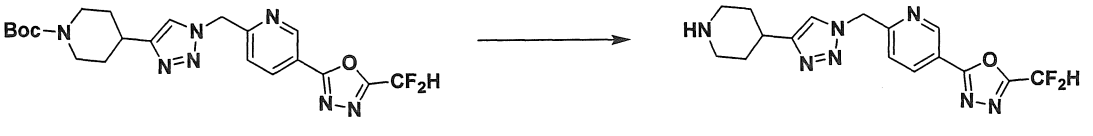


2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,800 g, 3,172 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, tert-butyl 4-etynylpiperidin-1-carboxylat (0,730 g, 3,490 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,317 mL, 0,317 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,063 mL, 0,032 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat (1,100 g, 75,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,09-2,75 (m, 3H), 2,05 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 2H), 1,73-1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 462,22 (M^+ +1).

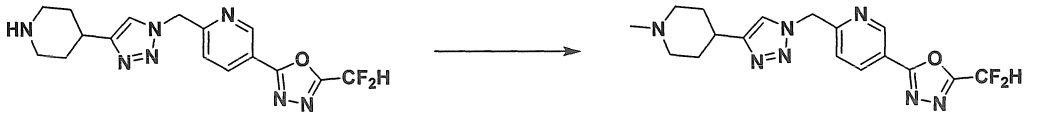
Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 3806, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat (1,100 g, 2,384 mmol) được điều chế trong ví dụ 25 và axit trifloaxetic (0,548 mL, 7,151 mmol) được hòa tan trong diclometan (80 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,700 g, 81,3%, dầu màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3806



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,138 mmol) được điều chế trong bước 1, N,N-diisopropyletylamin (0,048 mL, 0,277 mmol) và formaldehyt (0,008 g, 0,277 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,059 g, 0,277 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 55,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29-2,01 (m, 4H), 1,95-1,65 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 376,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 7 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3806, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 6.

【Bảng 6】

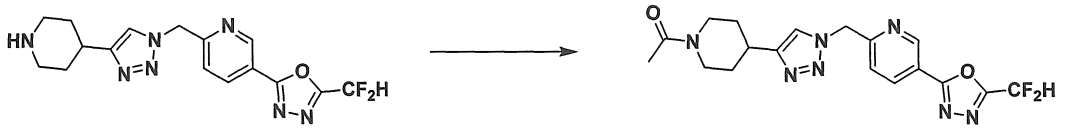
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
27	3807	Axetandehyt	55
28	3808	Propan-2-on	66
29	3809	Oxetan-3-on	58
30	3810	2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on	61

【Bảng 7】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
27	3807	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,14 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 4H), 1,87 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 390,4 (M^+ +1).
8	3808	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,17 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 404,4 (M^+ +1).
29	3809	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 4,77-4,52 (m, 4H), 3,54 (dd, *J* = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 11,2, 8,5 Hz, 3H), 2,22-1,88 (m, 4H), 1,78 (qd, *J* = 12,4, 3,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 418,0 (M^+ +1).
30	3810	2-(6-((4-(1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35-9,21 (m, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,2H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 4,70 (s, 2H),

		4,58 (s, 2H), 2,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,08 (t, J = 15,7 Hz, 4H), 1,97 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 458,3 (M^+ +1).

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 3811, 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,138 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 26, trietylamin (0,023 mL, 0,166 mmol) và axetic anhydrit (0,026 mL, 0,277 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau khi khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on (0,041 g, 73,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 4,64 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,05 (tt, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,27-1,97 (m, 5H), 1,66 (dd, J = 25,7, 12,8 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 403,9 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 9 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3811, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 8.

【Bảng 8】

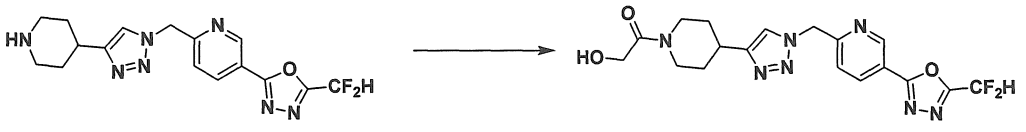
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
32	3812	Metan sulfonyl clorua	34
77	3891	Metyl cloroformat	56
78	3892	Etyl cacbonclorua	46
79	3893	Trimetylaxetyl clorua	45

【Bảng 9】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
32	3812	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,99 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,76 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,88 (td, *J* = 12,0, 2,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,84 (dd, *J* = 25,0, 11,7, 3,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 440,1 (M^+ +1).
77	3891	Metyl4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,02 – 2,92 (m, 3H), 2,08 – 2,04 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 420,2 (M^+ +1).
78	3892	Etyl4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,10 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,30-4,06 (m, 4H), 2,98 (đt, *J* = 27,3, 19,7, 5,4 Hz, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 25,1, 12,2, 4,2 Hz, 2H), 1,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 434,3 (M^+ +1).
79	3893	1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 0,2H), 7,25 (s, 0,5H), 7,12 (s, 0,3H), 5,83 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,10 – 3,03 (m, 3H), 2,09 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H),

		1,31 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 446,4 (M^+ +1).

Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 3813, 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,138 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 26, axit 2-hydroxyaxetic (0,013 g, 0,166 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (0,043 g, 0,277 mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,037 g, 0,277 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó N,N-diisopropyletylamin (0,048 mL, 0,277 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)-2-hydroxyetan-1-on (0,021 g, 36,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,59 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 420,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 11 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3813, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 10.

【Bảng 10】

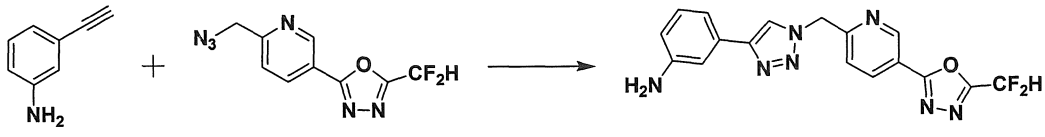
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
80	3894	Axit 2-flo-2-metylpropanoic	47

【Bảng 11】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
80	3894	1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 4,58 (d, J = 26,7 Hz, 2H), 3,30-3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,16 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,61 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 450,2 (M^+ +1).

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 3824, 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin

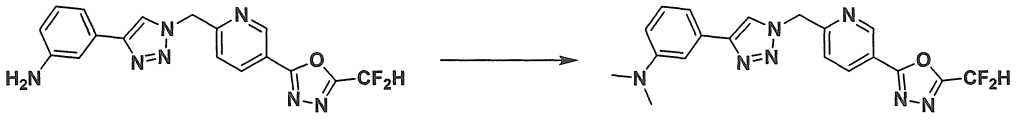
[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 1,983 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 được hòa tan trong tert-butanol (4 mL)/nước (4 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó 3-etynylanilin (0,223 mL, 1,983 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,198 mL, 0,198 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,040 mL, 0,020 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được

3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,650 g, 88,8%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3824



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,030 g, 0,078 mmol) được điều chế trong bước 1 và formaldehyt (37,00%, 0,063 g, 0,777 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 mL)/axit axetic (0,01 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, và sau đó natri xyanoborohydrua (0,015 g, 0,233 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin (0,012 g, 37,3%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,44 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,95 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 398,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 13 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3824, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 12.

【Bảng 12】

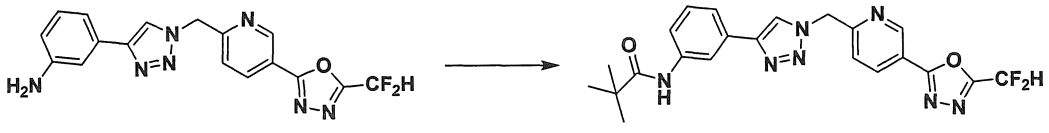
Ví dụ	Hợp chất số	chất phản ứng	Hiệu suất (%)
39	3827	Tetrahydro-4H-pyran-4-on	45

40	3828	Xyclohexanon	52
42	3830	1-metylpiperidin-4-on	33

【Bảng 13】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
39	3827	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 – 9,17 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,55 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,44 (td, J = 11,5, 2,2 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,47 – 1,32 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 454,2 (M^+ +1).
40	3828	N-xyclohexyl-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 – 6,51 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,73 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,23 – 1,13 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 451,9 (M^+ +1).
42	3830	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1-metylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 – 9,17 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,90 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,41 (q, J = 9,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 467,3 (M^+ +1).

Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 3825, N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)pivalamit



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,050 g, 0,135 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 36 và trietylamin (0,028 mL, 0,203 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó trimetylaxetyl clorua (0,020 mL, 0,162 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)pivalamit (0,023 g, 37,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,1, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,45 (m, 2H), 7,52 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 454,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 15 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3825, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 14.

【Bảng 14】

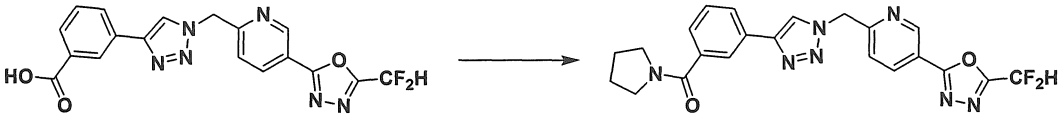
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
38	3826	Etylcloroformat	50

【Bảng 15】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
38	3826	Etyl(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamat

		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,72 (s, 1H), 9,20 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 442,2 (M^+ +1).

Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 3829, (3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(pyrrolidin-1-yl)metanon



Axit 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic (0,050 g, 0,126 mmol) được điều chế trong ví dụ 19, pyrrolidin (0,012 g, 0,163 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,095 g, 0,251 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó diisopropyletylamin (0,032 g, 0,251 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được (3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (0,032 g, 56,5%) ở dạng gôm màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,52 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,02 (dt, J = 7,7, 5,8 Hz, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 452,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 17 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3829, ngoại trừ việc sử dụng axit 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic và chất phản ứng của bảng 16.

【Bảng 16】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
72	3885	Morpholin	42
73	3886	Azetidin	56
74	3887	1-metylpiperazin	47
327	4448	1-isopropylpiperazin	51
328	4449	N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin	49
355	4480	1-metylazetidin-3-amin	54
356	4482	1-etylpiperazin	46

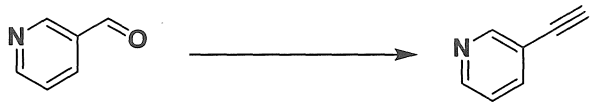
【Bảng 17】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
72	3885	(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(morpholino)metanon ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,44 (m, 4H), 7,38 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,63 (dd, *J* = 10,5, 6,3 Hz, 4H), 3,21 – 3,10 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 468,3 (M^+ +1).
73	3886	Azetidin-1-yl(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)metanon ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,44 (m, 4H), 5,94 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,11 – 4,05 (m, 2H), 2,28 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 438,3 (M^+ +1).
74	3887	(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,42 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,83 (br

		s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 2,58 (br s, 2H), 2,48 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 481,3 (M^+ +1).
327	4448	(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 – 8,29 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,48 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,20, 2,20 Hz, 1H), 8,36 (t, *J* = 1,71 Hz, 1H), 8,08 – 7,86(m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,20, 1,28 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,82 – 3,50 (m, 4H), 2,80 – 2,59 (m, 5H), 1,12 (d, *J* = 6,56 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 509,5 (M^+ +1).
328	4449	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metylbenzamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,37 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 10H), 2,22 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 483,5 (M^+ +1).
355	4480	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(1-metylazetidin-3-yl)benzamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,43 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,65 – 4,35 (m, 4H), 3,06 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 467,5 (M^+ +1).
356	4482	(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(4-etylpiperazin-1-yl)metanon ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,44 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,95 – 3,54 (m, 4H), 2,91 – 2,60 (m, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 495,5 (M^+ +1).

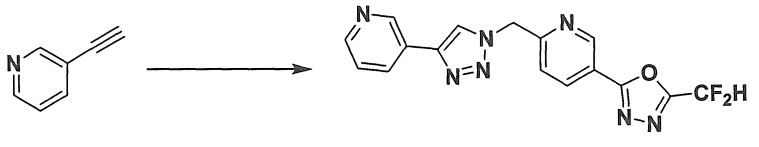
Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 3835, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 3-etynylpyridin



Hòa tan dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,771 mL, 5,135 mmol) và kali cacbonat (1,290 g, 9,336 mmol) trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó nicotindehyt (0,439 mL, 4,668 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-etynylpyridin (0,204 g, 42,4%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3835

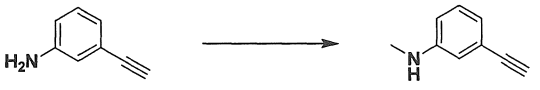


3-etynylpyridin (0,100 g, 0,970 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,245 g, 0,970 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, natri ascorbat (0,019 g, 0,097 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,010 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Hexan (20 mL) và diclometan (10 mL) được thêm vào phần cô đặc thu được và khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,270 g, 78,4%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 356,2 (M^+ +1).

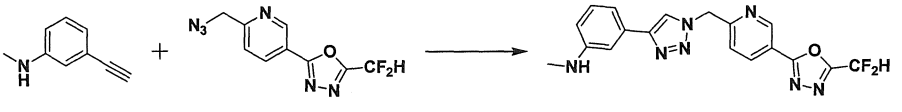
Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất 3889, (N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N-metylpivalamit

[Bước 1] Tổng hợp 3-etynyl-N-metylanilin



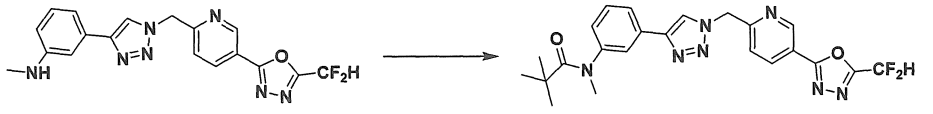
Hòa tan 3-etynylanilin (0,800 g, 6,829 mmol), kali cacbonat (3,775 g, 27,315 mmol) và iodometan (1,063 mL, 17,072 mmol) trong dimetyl sulfoxit (8 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-etynyl-N-metylanilin (0,100 g, 11,2%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 2] Tổng hợp 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-metylanilin



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,198 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 3-etynyl-N-metylanilin (0,026 g, 0,198 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tert-butanol (0,5 mL)/nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,020 mL, 0,020 mmol) và đồng (II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,004 mL, 0,002 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-metylanilin (0,040 g, 52,6%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3889



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-metylanilin (0,010 g, 0,026 mmol) được điều chế trong bước 2, trietylamin (0,005 mL, 0,039 mmol) và pivaloyl clorua (0,004 mL, 0,031 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N-metylpivalamit (0,005 g, 41,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (s, 1H), 8,54 – 8,45 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,97 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,28 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 468,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 19 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình tổng hợp hợp chất 3889 được mô tả ở trên, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-metylanilin và chất phản ứng của bảng 18.

【Bảng 18】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
76	3890	Etylcloroformat	50

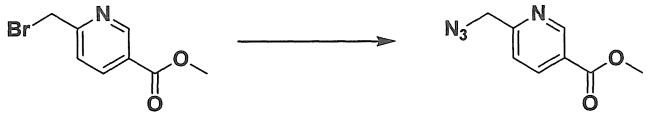
【Bảng 19】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

76	3890	Etyl(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)(metyl)carbamat (0,006 g, 50,5%) thu được ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (s, 1H), 8,50 – 8,43 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 456,3 (M^+ +1).

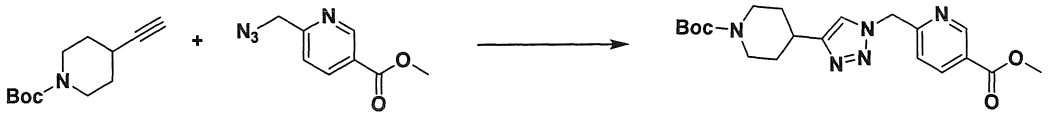
Ví dụ 81: Tổng hợp hợp chất 3895, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 6-(azidometyl)nicotinat



Metyl 6-(bromometyl)nicotinat (5,000 g, 21,733 mmol) và natri azit (1,695 g, 26,080 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (120 mL) ở 50°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được metyl 6-(azidometyl)nicotinat (4.000 g, 95,8%) ở dạng rắn màu vàng.

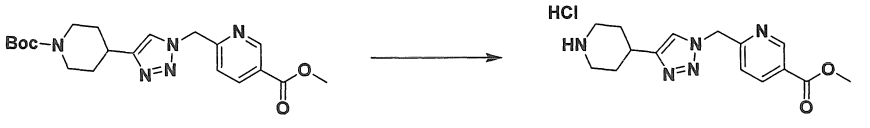
[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-((4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-(azidometyl)nicotinat (1,500 g, 7,805 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl 4-etynylpiperidin-1-carboxylat (1,797 g, 8,586 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,781 mL, 0,781 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,156 mL, 0,078 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ.

Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và cô đặc để thu được metyl 6-((4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (1,800 g, 57,4%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp metyl 6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat hydroclorua



Metyl 6-((4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (1,000 g, 2,491 mmol) được điều chế trong bước 1 và hydro clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,868 mL, 7,473 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó chất rắn kết tủa được lọc ra, rửa bằng diclometan và làm khô thu được metyl 6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat hydroclorua (0,800 g, 95,1%) ở dạng rắn màu vàng.

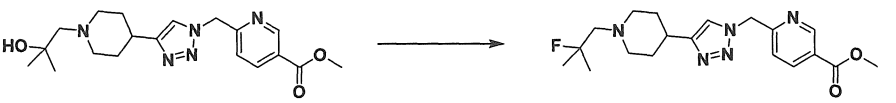
[Bước 4] Tổng hợp metyl 6-((4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,592 mmol) được điều chế trong bước 2, kali cacbonat (0,164 g, 1,184 mmol) và 2,2-dimetyloxylan (0,213 g, 2,960 mmol) được trộn trong etanol (12 mL)/nước (3 mL), đun nóng ở 110°C trong 15 phút bằng chiếu xạ bằng vi sóng và kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản

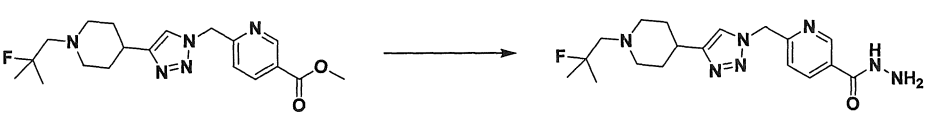
phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 6-((4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat, 0,160 g, 72,4%, dầu màu vàng).

[Bước 5] Tổng hợp metyl 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



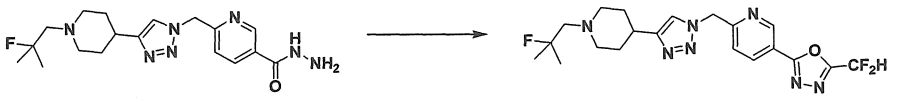
Metyl 6-((4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,268 mmol) được điều chế trong bước 3 và dietylaminosulfua triflorua (0,042 mL, 0,321 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat, 0,076 g, 75,6%, chất rắn màu vàng).

[Bước 6] Tổng hợp 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit



Metyl 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,076 g, 0,202 mmol) được điều chế trong bước 4 và hydrazin monohydrat (0,098 mL, 2,024 mmol) được hòa tan trong etanol (30 mL) ở 90°C, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ thấp nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit, 0,070 g, 92,1%, chất rắn màu trắng).

[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 3895

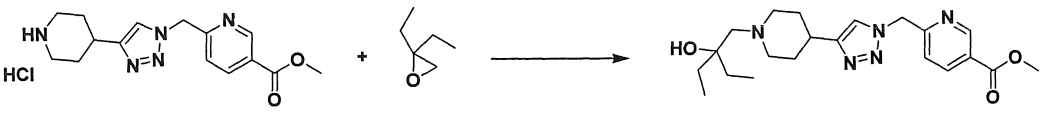


6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit (0,070 g, 0,186 mmol) được điều chế trong bước 5, imidazol (0,038 g, 0,559 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,070 mL, 0,559 mmol) được trộn trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,039 g, 48,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,51 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,42 (t, J = 21,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 436,3 (M^+ +1).

Ví dụ 82: Tổng hợp hợp chất 3896, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

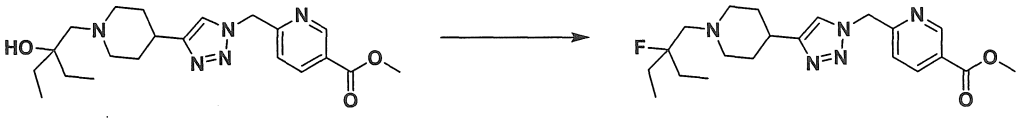
[Bước 1] Tổng hợp metyl 6-((4-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((4-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,592 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 81, kali cacbonat (0,164 g, 1,184 mmol) và 2,2-dimetyloxylan (0,296 g, 2,960 mmol) được trộn trong etanol (12 mL)/nước (3 mL), đun nóng ở 110°C trong 15 phút bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng, và kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn

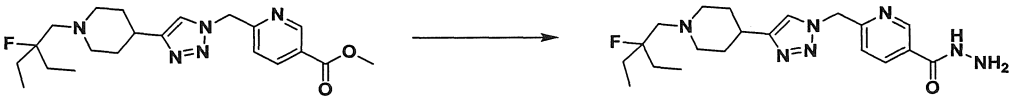
hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 6-((4-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat, 0,140 g, 58,9%, dầu màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((4-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat(0,100 g, 0,249 mmol) được điều chế trong bước 1 và dietylaminosulfua triflorua (0,039 mL, 0,299 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 6-((4-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat, 0,066 g, 70,6%, chất rắn màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp 6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit



Metyl 6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,066 g, 0,164 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (0,079 mL, 1,636 mmol) được hòa tan trong etanol (30 mL) ở 90°C, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ thấp nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh

chế (6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit, 0,060 g, 90,9%, chất rắn màu trắng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 3896

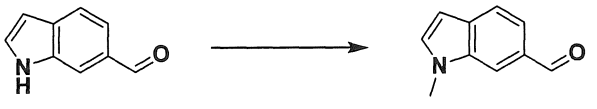


6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazit (0,060 g, 0,149 mmol) được điều chế trong bước 3, imidazol (0,030 g, 0,446 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,055 mL, 0,446 mmol) được trộn trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,039 g, 56,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 3,06 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 25,7, 15,4 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,74 (tt, J = 15,0, 9,6 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 464.10 (M^+ +1).

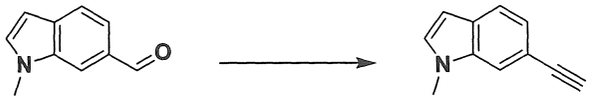
Ví dụ 84: Tổng hợp hợp chất 3914, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 1-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt



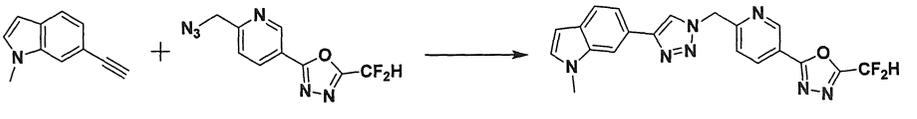
Hòa tan 1H-indol-6-carbaldehyt (0,500 g, 3,444 mmol) và xesi cacbonat (1,329 g, 6,889 mmol) trong axetonitril (7 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 2 giờ, và Iodometan (0,236 mL, 3,789 mmol) được thêm vào và đun hồi lưu lại trong 1 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 1-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt (0,200 g, 36,5%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 2] Tổng hợp 6-etynyl-1-metyl-1H-indol



Hòa tan 1-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt (0,095 g, 0,597 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,134 mL, 0,895 mmol) trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,165 g, 1,194 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-1-metyl-1H-indol (0,080 g, 86,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3914



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,198 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 6-etynyl-1-metyl-1H-indol (0,031 g, 0,198 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,020 mL, 0,020 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat

(dung dịch 0,50 M, 0,004 mL, 0,002 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 5 đến 40%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-metyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 61,9%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 – 8,50 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,10 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 408,3 (M^+ +1).

Ví dụ 85: Tổng hợp hợp chất 3915, 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,250 g, 0,991 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 3-etynylbenzaldehyt (0,129 g, 0,991 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,099 mL, 0,099 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,020 mL, 0,010 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và cô đặc để thu được 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt(0,300 g, 79,2%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3915



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,030 g, 0,078 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetylamin (dung dịch 2,00 M, 0,039 mL, 0,078 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,7 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,050 mL, 0,235 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,015 g, 46,5%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 9,26 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,31 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 412,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 21 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3915, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 20.

【Bảng 20】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
86	3916	Morpholin	61
87	3917	1-metylpiperazin	51
88	3918	N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin	49
89	3919	Metylamin	48

108	3963	Azetidin hydroclorua	60
109	3964	3-flo azetidin hydroclorua	60
110	3965	Axit 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan oxalic	49
111	3966	Pyrrolidin	64
284	4400	3,3-difloazetidin	49
285	4401	4,4-diflopiperidin	55

【Bảng 21】

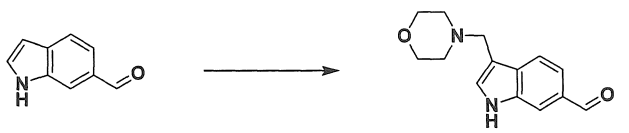
Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
86	3916	4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,58 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,50 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,12 – 5,84 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 454,3 (M^+ +1).
87	3917	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,58 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 0,90 (s, 8H), 0,66 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 467,3 (M^+ +1).
88	3918	N1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N1,N2,N2-trimetyletan-1,2-diamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 369,3 (M^+ +1).
89	3919	1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N-metylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd,

		J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,12 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 398,3 (M^+ +1).
108	3963	2-(6-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 9,25 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,21 (p, J = 7,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 424,3 (M^+ +1).
109	3964	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,26 – 5,04 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 442,3 (M^+ +1).
110	3965	6-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,90 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,77 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,13 (s, 2H), 1,96 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 466,4 (M^+ +1).
111	3966	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 9,25 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 4H), 1,86 (p, J = 3,2 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 438,3 (M^+ +1).
284	4400	2-(6-((4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,84 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 12,1 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 460,3 (M^+ +1).

285	4401	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,62 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 2,01 (đt, J = 19,4, 12,6, 5,6 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 488,5 (M^+ +1).

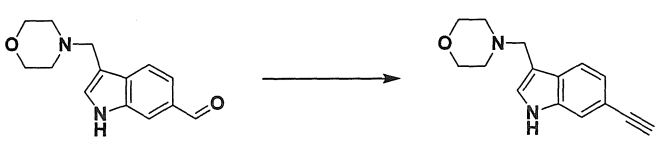
Ví dụ 92: Tổng hợp hợp chất 3944, 4-((6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin

[Bước 1] Tổng hợp 3-(morpholinometyl)-1H-indol-6-carbaldehyt



Morpholin (0,238 mL, 2,755 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,224 g, 2,755 mmol) được hòa tan trong axit axetic (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 1H-indol-6-carbaldehyt (0,260 g, 1,791 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được 3-(morpholinometyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,180 g, 26,7%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

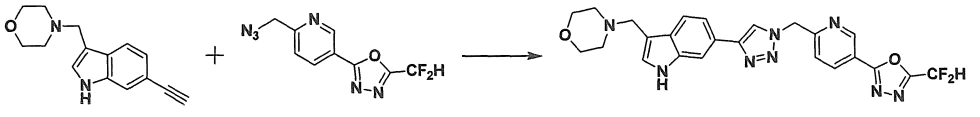
[Bước 2] Tổng hợp 4-((6-etynyl-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin



3-(morpholinometyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,409 mmol) được điều chế trong bước 1, dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,094 g, 0,491 mmol) và kali cacbonat (0,113 g, 0,819 mmol) được hòa tan trong metanol (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi

hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 90 đến 40%) và cô đặc để thu được 4-((6-etynyl-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,050 g, 50,8%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3944



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 0,119 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 4-((6-etynyl-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,026 g, 0,107 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,012 mL, 0,012 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,002 mL, 0,001 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 4-((6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,025 g, 42,7%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,58 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 393,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 23 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3944, ngoại trừ việc sử dụng 4-((6-etynyl-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin và chất phản ứng của bảng 22.

【Bảng 22】

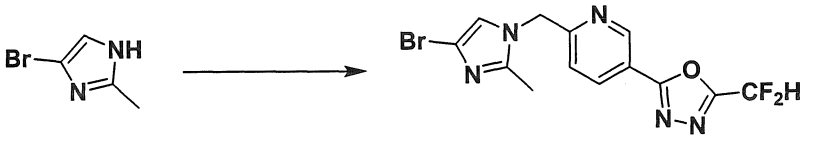
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
169	4112	2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	36
174	4134	2-(4-(azidometyl)pyridyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	42

【Bảng 23】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
169	4112	4-((6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,89 (dd, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,61 – 2,53 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 510,1 (M^+ +1).
171	4134	4-((6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 6,80 (d, *J* = 51,8 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 492,5 (M^+ +1).

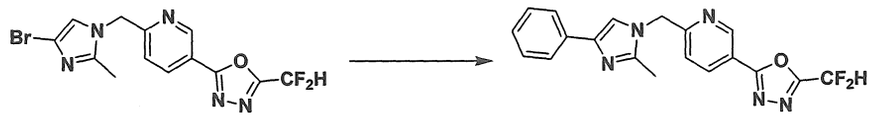
Ví dụ 93: Tổng hợp hợp chất 3945, 2-(diflometyl)-5-(6-((2-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(6-((4-bromo-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



4-bromo-2-metyl-1H-imidazol (0,200 g, 1,242 mmol), 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,360 g, 1,242 mmol) và kali cacbonat (0,343 g, 2,484 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-bromo-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,308 g, 67,0%) ở dạng rắn màu vàng.

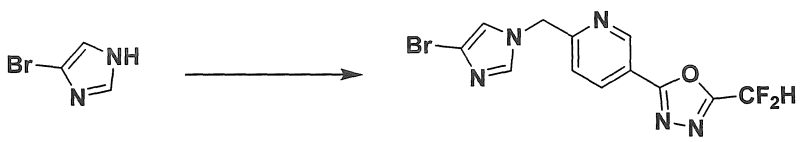
[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3945



2-(6-((4-bromo-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,100 g, 0,270 mmol) được điều chế trong bước 1, axit phenylboronic (0,033 g, 0,270 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,156 g, 0,810 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó chiếu xạ hỗn hợp thu được bằng vi sóng, sau đó đun nóng ở 100°C trong 20 phút, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((2-metyl-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 32,2%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,11 (m, 2H), 5,43 (d, J = 23,7 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 29,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 368,2 (M^+ +1).

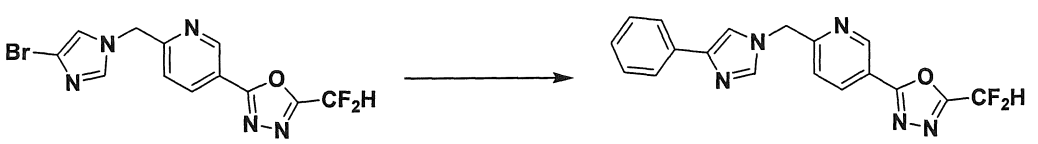
Ví dụ 94: Tổng hợp hợp chất 3949, 2-(6-((4-bromo-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



4-bromo-1H-imidazol (0,200 g, 1,361 mmol), 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,395 g, 1,361 mmol) và kali cacbonat (0,376 g, 2,721 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-bromo-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,344 g, 71,0%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 358,1 (M^+ +1).

Ví dụ 95: Tổng hợp hợp chất 3950, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



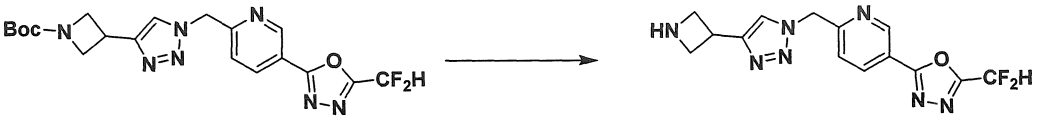
2-(6-((4-bromo-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,100 g, 0,281 mmol), là hợp chất 3949 của ví dụ 94, axit phenylboronic (0,034 g, 0,281 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,163 g, 0,842 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó chiếu xạ hỗn hợp thu được bằng vi sóng, sau đó đun nóng ở 100°C trong 20 phút, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng

diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,007 g, 7,1%) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 7,2, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,50 (dt, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 44,8, 1,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,11 (m, 2H), 5,49 (d, J = 22,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 353,3 (M^+ +1).

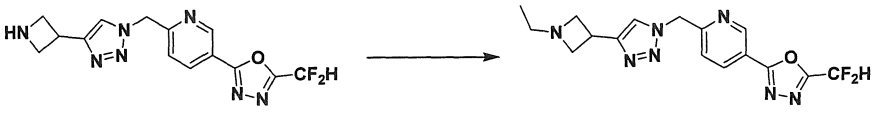
Ví dụ 96: Tổng hợp hợp chất 3951, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etylazetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-carboxylat (0,625 g, 1,442 mmol) được điều chế trong ví dụ 91 và axit trifloaxetic (1,104 mL, 14,420 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,480 g, 99,9%, dầu màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 3951



2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,120 mmol) được điều chế trong bước 1 và axetaldehyt (0,013

mL, 0,240 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,076 g, 0,360 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,013 g, 30,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,82 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 362,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 25 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3951, ngoại trừ việc sử dụng 2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 24.

【Bảng 24】

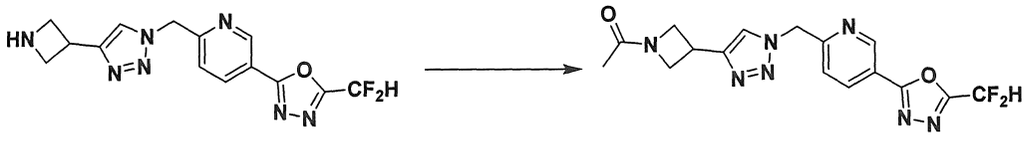
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
97	3952	Axeton	76
98	3953	Butyraldehyt	77
99	3954	Xyclobutanon	60
100	3955	Oxetanon	62

【Bảng 25】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

97	3952	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-isopropylazetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 376,3 (M^+ + H).
98	3953	2-(6-((4-(1-butylazetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,69 (s, 2H)), 1,32 (qt, J = 5,7, 3,4 Hz, 4H), 0,92-0,84 (m, 3H); LRMS (ESI) m/z 390,3 (M^+ + H).
99	3954	2-(6-((4-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (t, J = 51,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 10,7, 5,9 Hz, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 388,3 (M^+ + H).
100	3955	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,77 (td, J = 6,7, 0,6 Hz, 2H), 4,56 (đdd, J = 6,8, 5,0, 0,6 Hz, 2H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 390,3 (M^+ + H).

Ví dụ 101: Tổng hợp hợp chất 3956, 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-yl)etan-1-on



2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,120 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 96, và N,N-diisopropyletylamin (0,042 mL, 0,240 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,010 mL, 0,144 mmol) được thêm vào dung dịch thu được

và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-yl)etan-1-on (0,028 g, 62,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 – 9,23 (m, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,63 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 1,92 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 376,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 27 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3956, ngoại trừ việc sử dụng 2-(6-((4-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 26.

【Bảng 26】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
102	3957	Propionyl clorua	36
103	3958	Isobutyryl clorua	45
104	3959	Metyl cacbonclorua	60

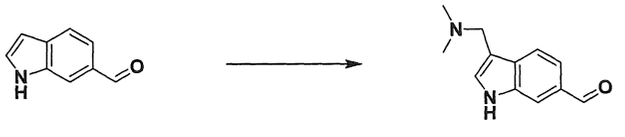
【Bảng 27】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
102	3957	1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,62 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 2,21 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 390,2

		(M^+ + H).
103	3958	1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,15-4,03 (m, 2H), 2,60 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 1,12 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 404.2 (M^+ + H).
104	3959	Metyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,55 (dq, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,40 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (dddd, J = 9,0, 8,4, 6,3, 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 392,2 (M^+ + H).

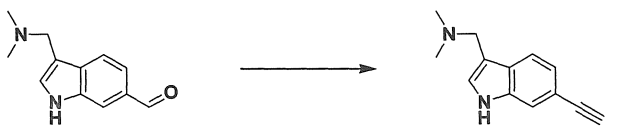
Ví dụ 107: Tổng hợp hợp chất 3962, 1-(6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 3-((dimetylamino)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt



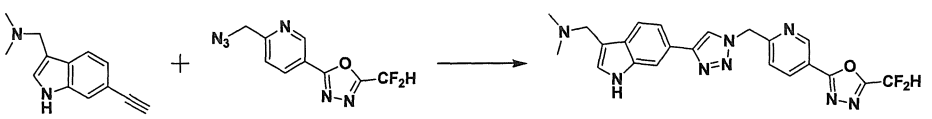
Hòa tan dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong THF, 1,331 mL, 2,661 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,216 g, 2,661 mmol) trong axit axetic (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó, 1H-indol-6-carbaldehyt (0,251 g, 1,730 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được 3-((dimetylamino)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,070 g, 13,0 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp 1-(6-etynyl-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin



3-((dimetylamino)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,494 mmol) được điều chế trong bước 1, dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,114 g, 0,593 mmol) và kali cacbonat (0,137 g, 0,989 mmol) được hòa tan trong metanol (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 90 đến 40%) và cô đặc để thu được 1-(6-etynyl-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,020 g, 20,4%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3962



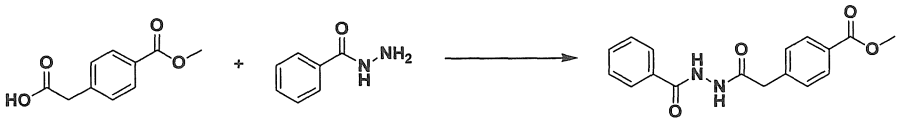
2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,198 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 1-(6-etynyl-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,035 g, 0,178 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,020 mL, 0,020 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,004 mL, 0,002 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; diclometan/metanol = 80%) và cô đặc để thu được 1-(6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-

yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,010 g, 11,2%)) ở dạng gôm màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,59 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 451,2 (M^+ +1).

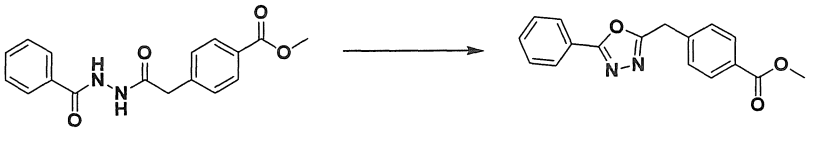
Ví dụ 112: Tổng hợp hợp chất 3980, 2-(diflometyl)-5-(4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 4-(2-(2-benzoylhydrazinyl)-2-oxoetyl)benzoat



Benzohydrazit (0,500 g, 3,672 mmol), axit 2-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)axetic (0,927 g, 4,774 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (1,815 g, 4,774 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ, và sau đó N,N-diisopropyletylamin (1,663 mL, 9,548 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 4-(2-(2-benzoylhydrazinyl)-2-oxoetyl)benzoat, 1,000 g, 87,2%, chất rắn màu trắng).

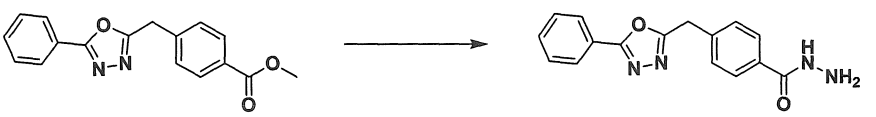
[Bước 2] Tổng hợp metyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzoat



Metyl 4-(2-(2-benzoylhydrazinyl)-2-oxoetyl)benzoat (1,000 g, 3,202 mmol) được điều chế trong bước 1 và 1-metoxy-N-trietylammoniosulfonyl-metanimidat (thuốc thử Burgess, 2,289 g, 9,605 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ phòng,

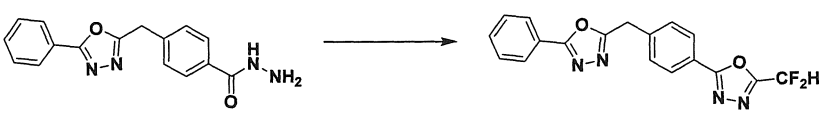
sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và cô đặc để thu được metyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzoat (0,600 g, 63,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp metyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzoat



Hòa tan metyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzoat (0,600 g, 2,039 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (0,991 mL, 20,387 mmol) trong etanol (50 mL) ở 90°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzohydrazit, 0,380 g, 63,3%, chất rắn màu trắng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 3980



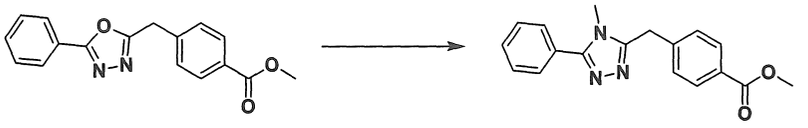
4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzohydrazit (0,380 g, 1,291 mmol) được điều chế trong bước 3, imidazol (0,264 g, 3,873 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,482 mL, 3,873 mmol) được trộn trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4

g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,120 g, 26,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,63-7,45 (m, 5H), 7,06 (s, 0,2H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,3H), 4,41 (s, 2H).

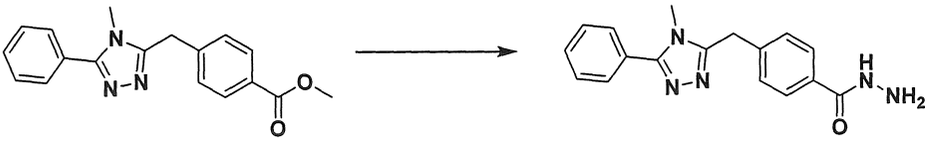
Ví dụ 113: Tổng hợp hợp chất 3981, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)benzoat



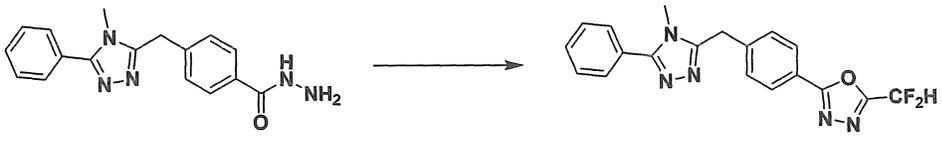
Metyl 4-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzoat (0,210 g, 0,714 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 112, axit axetic (0,163 mL, 2,854 mmol) và metanamin (dung dịch 2,00 M trong THF, 8,919 mL, 17,838 mmol) được trộn ở 150°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và cô đặc để thu được metyl 4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2, 4-triazol-3-yl)metyl)benzoat (0,100 g, 45,6%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)benzohydrazit



Metyl 4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)benzoat (0,100 g, 0,325 mmol) được điều chế trong bước 1 và hydrazin monohydrat (0,158 mL, 3,254 mmol) được hòa tan trong etanol (15 mL) ở 90°C, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) metyl)benzohydrazit, 0,081 g, 81,0%, chất rắn màu trắng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3981

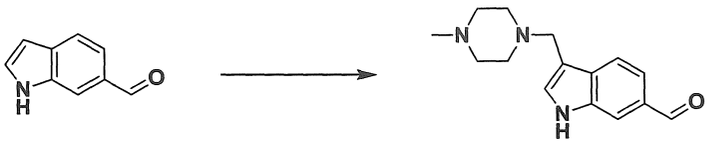


4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)benzohydrazit (0,080 g, 0,260 mmol) được điều chế trong bước 2, imidazol (0,053 g, 0,781 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,097 mL, 0,781 mmol) được trộn trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-metyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,061 g, 63,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 5H), 7,06 (s, 0,2H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,3H), 4,39 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 368,4 (M^+ +1).

Ví dụ 115: Tổng hợp hợp chất 3986, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt



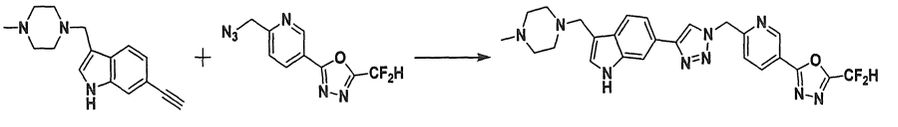
1-metylpiperazin (0,278 mL, 2,496 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,203 g, 2,496 mmol) được hòa tan trong axit axetic (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 1H-indol-6-carbaldehyt (0,235 g, 1,622 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được 3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 15,6%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp 6-etynyl-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol



3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,389 mmol) được điều chế trong bước 1, dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,090 g, 0,466 mmol) và kali cacbonat (0,107 g, 0,777 mmol) được hòa tan trong metanol (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 90 đến 40%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol (0,030 g, 30,5%) ở dạng rắn màu trắng.

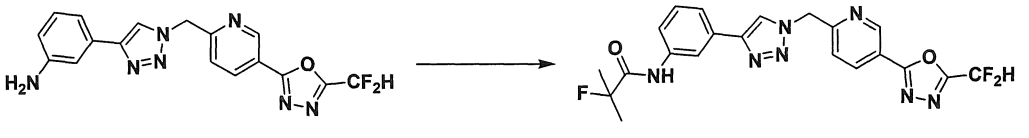
[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 3986



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 0,079 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 6-etynyl-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol (0,018 g, 0,071 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,008 mL, 0,008 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,002 mL, 0,001 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,007 g, 17,5%) ở dạng gôm màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,27 – 2,78 (m, 8H), 2,62 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 506,4 (M^+ +1).

Ví dụ 116: Tổng hợp hợp chất 3987, N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,050 g, 0,135 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 36, và axit 2-flo-2-metylpropanoic (0,017 g, 0,162 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,103 g, 0,271 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,047 mL, 0,271 mmol) là thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước

bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và được cô đặc để thu được N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit (0,025 g, 40,4%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,67 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 358,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 29 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3987, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 28.

【Bảng 28】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
190	4229	Axit 3-(dimetylamino)propanoic	39
191	4230	Dimetylglyxin	46
192	4231	Axit 2-(dimetylamino)-2-metylpropanoic	30
369	4495	Axit 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-metylpropanoic	58
370	4496	Axit 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-metylpropanoic	58

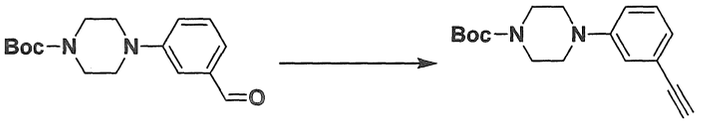
【Bảng 29】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
190	4229	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-3-(dimetylamino)propanamit

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,3, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,12 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 469,3 (M^+ +1).
191	4230	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)axetamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dddd, *J* = 8,2, 5,5, 3,0, 1,2 Hz, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,50 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 455,4 (M^+ +1).
192	4231	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)-2-metylpropanamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,04 (s, 12H); LRMS (ES) m/z 483,3 (M^+ +1).
369	4495	tert-butyl (1-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,44 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 555,5 (M^+ +1).
370	4496	tert-butyl (1-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 9,26 (m, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,73 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,23 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,67 (m, 2H), 2,19 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 16,3, 8,7 Hz, 2H), 1,43 – 1,35 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 567,6 (M^+ +1).

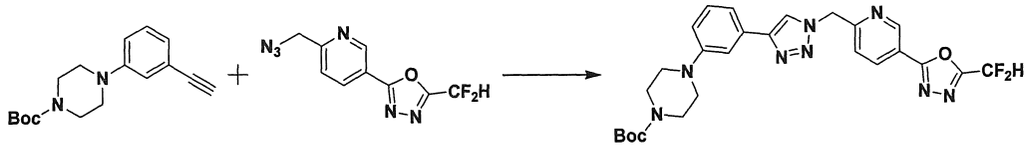
Ví dụ 117: Tổng hợp hợp chất 3988, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat



Hòa tan tert-butyl 4-(3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,500 g, 1,722 mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,397 g, 2,066 mmol) trong metanol (7 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,476 g, 3,444 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó đổ dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào dung dịch thu được, sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 20%), và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,450 g, 91,3 %) ở dạng rắn màu trắng.

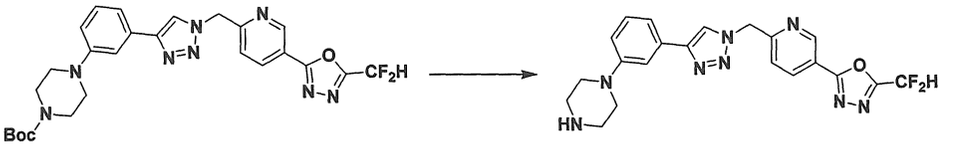
[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,190 g, 0,753 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,216 g, 0,753 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,075 mL, 0,075 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,015 mL, 0,008 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-

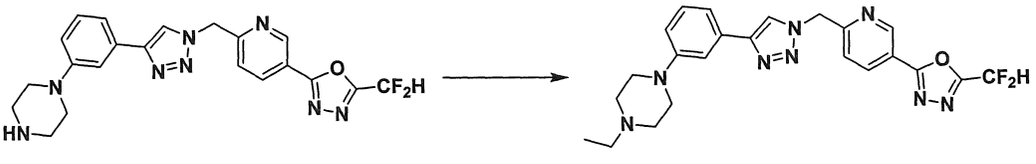
((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 74,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,200 g, 0,371 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,853 mL, 11,141 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl))-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol, 0,190 g, 116,7%, dầu màu vàng nhạt).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 3988



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 0,046 mmol) được điều chế trong bước 3 và axetaldehyt (0,006 g, 0,137 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,048 g, 0,228 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-

yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,010 g, 47,0%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,34 (t, 7H), 2,83 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,67 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 367,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 31 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3988, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 30.

【Bảng 30】

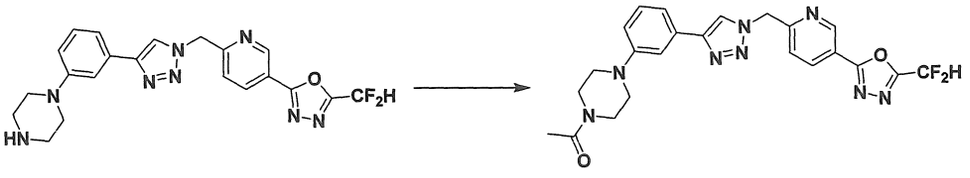
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
118	3989	Oxetan-3-on	31
148	4070	N,N-diisopropyletylamin	32

【Bảng 31】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
118	3989	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,00 (dt, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 4H), 2,60 – 2,53 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 495,3 (M^+ +1).
148	4070	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,33 – 3,17 (m, 4H), 2,87 – 2,78 (m, 5H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 481,4 (M^+ +1).

Ví dụ 119: Tổng hợp hợp chất 3990, 1-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-on



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 0,057 mmol) được điều chế trong bước 3 của ví dụ 117, và trietylamin (0,040 mL, 0,285 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,013 g, 0,171 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 1-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)etan-1-on (0,011 g, 40,2%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,76 (dt, J = 16,1, 5,3 Hz, 4H), 3,33 – 3,21 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 481,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 33 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 3990, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 32.

【Bảng 32】

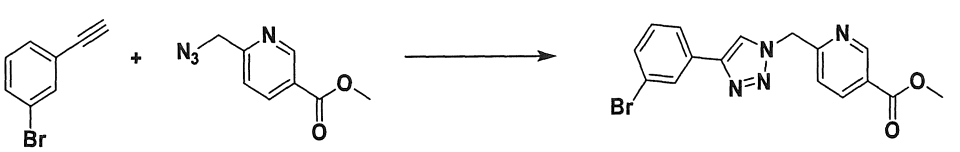
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
120	3991	Propionyl clorua	35

【Bảng 33】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
120	3991	1-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)propan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,76 (dt, *J* = 17,3, 5,3 Hz, 4H), 3,27 (dt, *J* = 18,9, 5,2 Hz, 4H), 2,49 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 495,4 (M^+ +1).

Ví dụ 123: Tổng hợp hợp chất 4001, tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat

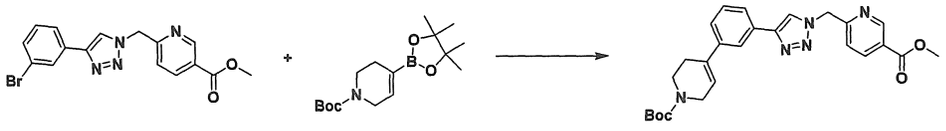
[Bước 1] Tổng hợp metyl 6-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-(azidometyl)nicotinat (1,000 g, 5,203 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 81, 1-bromo-3-etynylbenzen (1,130 g, 6,244 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,520 mL, 0,520 mmol), và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,104 mL, 0,052 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (20 mL)/nước (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

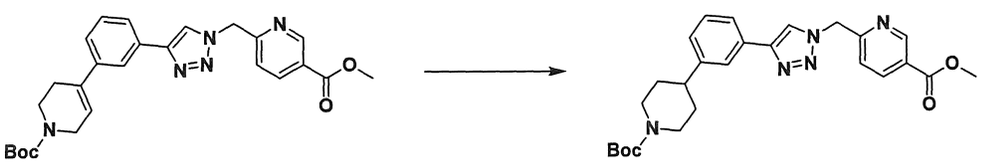
Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%), và cô đặc để thu được metyl 6-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat(1,500 g, 77,2%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (1,000 g, 2,679 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,911 g, 2,947 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (0,175 g, 0,268 mmol) và xesi cacbonat (1,746 g, 5,359 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (20 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,450 g, 35,3%) ở dạng rắn màu trắng.

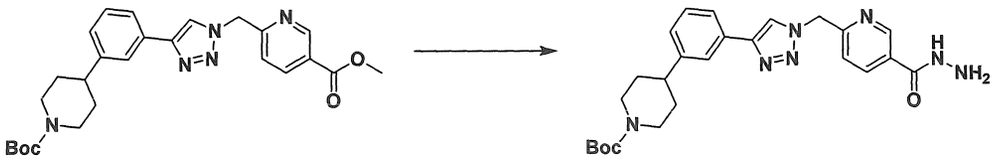
[Bước 3] Tổng hợp metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,450 g, 0,946 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó thêm từ từ 10%-Pd/C (90 mg) vào và khuấy trong 12 giờ với sự có mặt của một quả bóng hydro được gắn vào đó ở

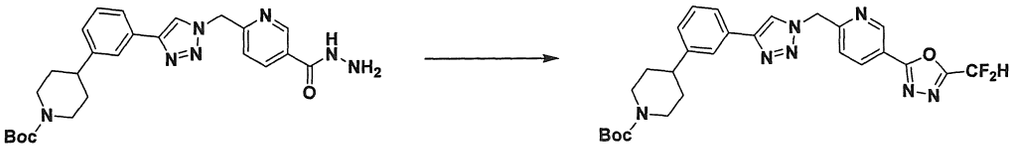
cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một tấm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được dưới áp suất giảm, và sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,420 g, 92,9%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Metyl 6-((4-(3-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,420 g, 0,879 mmol) được điều chế trong bước 3 và hydrazin monohydrat (0,427 mL, 8,795 mmol) được hòa tan trong etanol (30 mL) ở 90°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 4-(3-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, 0,350 g, 83,3%, chất rắn màu trắng).

[Bước 5] Tổng hợp hợp chất 4001



Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,350 g, 0,733 mmol) được điều chế trong bước 4, imidazol (0,150 g, 2,199 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,273 mL, 2,199 mmol) được trộn trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản

ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,320 g, 81,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,84 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,83 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,72 (dddd, J = 12,2, 7,9, 3,5 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,69 (qd, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 4,3 Hz, 9H); LRMS (ES) m/z 538,42 (M^+ +1).

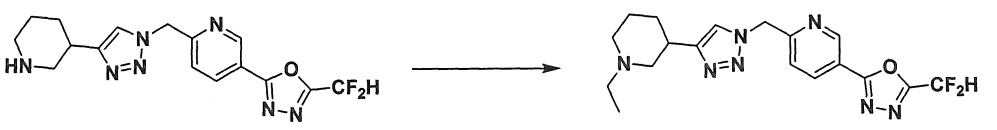
Ví dụ 124: Tổng hợp hợp chất 4002, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat (0,446 g, 0,966 mmol) được điều chế trong ví dụ 106 và axit trifloaxetic (0,740 mL, 9,665 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,350 g, 100,2%, dầu màu cam).

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4002



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,194 mmol) được điều chế trong bước 1 và axetaldehyt (0,022 mL, 0,387 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,123 g, 0,581 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydro cacbonat được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,039 g, 51,7%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,28 – 3,12 (m, 2H), 2,81 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,49 (dt, J = 36,9, 11,4 Hz, 2H), 2,15 (dd, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,64 (qd, J = 12,2, 4,1 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 390,1 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 35 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4002, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 34.

【Bảng 34】

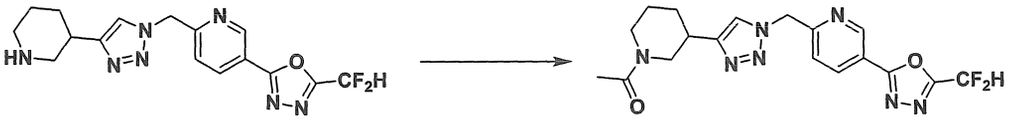
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
125	4003	Oxetanon	87

【Bảng 35】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

125	4003	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,67 (dtd, J = 24,0, 6,4, 4,6 Hz, 4H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,09 (tt, J = 10,9, 3,8 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,14-1,91 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 345,2 (M^+ + H).

Ví dụ 126: Tổng hợp hợp chất 4004, 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,194 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 124, và N,N-diisopropyletylamin (0,067 mL, 0,387 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,017 mL, 0,232 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on (0,064 g, 81,9%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,51 (dt, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,26 (td, J = 51,6, 0,7 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,55 – 3,83 (m, 2H), 3,27 (ddd, J = 14,0, 10,7, 2,9 Hz, 1H), 3,10 – 2,86 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,93 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,54 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 404.2 (M^+ +1).

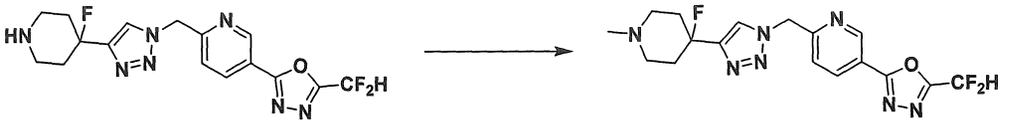
Ví dụ 127: Tổng hợp hợp chất 4005, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin-1-carboxylat (0,650 g, 1,356 mmol) được điều chế trong ví dụ 121 và axit trifloaxetic (0,311 mL, 4,067 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol, 0,500 g, 97,2%, dầu màu vàng)

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4005



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,211 mmol) được điều chế trong bước 1, N,N-diisopropyletylamin (0,073 mL, 0,422 mmol), formaldehyt (37,00%, 0,034 g, 0,422 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,089 g, 0,422 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,021 g, 25,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47-8,37 (m, 1H), 7,78 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H),

5,77 (s, 2H), 2,78 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,31-2,19 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 494,26 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 37 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4005, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 36.

【Bảng 36】

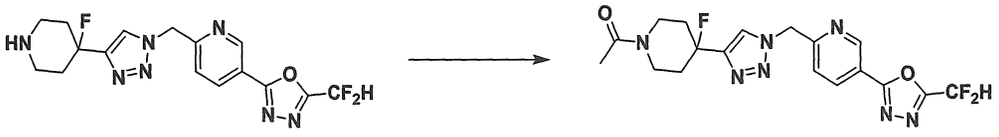
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
128	4006	Axetandehyt	14
129	4007	Propan-2-on	24
130	4008	Oxetan-3-on	33

【Bảng 37】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
128	4006	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etyl-4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 2,94 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,59 (dt, J = 18,8, 9,4 Hz, 4H), 2,42 (ddd, J = 13,1, 11,4, 4,5 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 12,7 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 408,29 (M^+ +1).
129	4007	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flo-1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,61 – 2,50 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 422,03 (M^+ +1).
130	4008	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd,

		J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 4,76-4,59 (m, 4H), 3,59 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,44-2,17 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 436,27 (M^+ +1).

Ví dụ 131: Tổng hợp hợp chất 4009, 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin-1-yl)etan-1-on



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,211 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 127, trietylamin (0,059 mL, 0,422 mmol) và axetic anhydrit (0,060 mL, 0,633 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin-1-yl)etan-1-on (0,021 g,23,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 4,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,38-2,11 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 422,24 (M^+ +1).

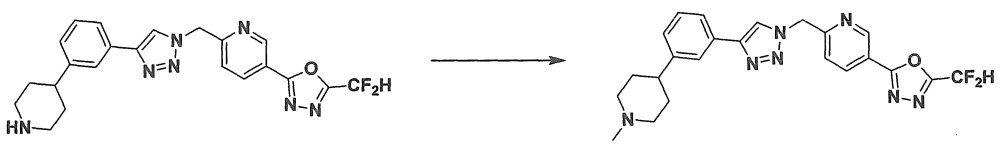
Ví dụ 132: Tổng hợp hợp chất 4010, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,320 g, 0,595 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 123 và axit trifloaxetic (0,137 mL, 1,786 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl))-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol, 0,250 g, 96,0%, dầu màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4010



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,183 mmol) được điều chế trong bước 1, N,N-diisopropyletylamin (0,064 mL, 0,366 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,030 g, 0,366 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,078 g, 0,366 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 38,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,83 (s, 2H), 3,04 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 452,13 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 39 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4010, ngoại trừ việc sử dụng 2-

(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 38.

【Bảng 38】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
133	4011	Axetandehyt	24
134	4012	Propan-2-on	12
135	4013	Oxetan-3-on	16

【Bảng 39】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
133	4011	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-etylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 17,6, 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,84 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,18 (dd, *J* = 14,8, 8,4 Hz, 2H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 466,04 (M^+ +1).
134	4012	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,83 (s, 2H), 3,06 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,83 (dt, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 16,0, 10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,30 (tt, *J* = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 1,97-1,88 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 480,08 (M^+ +1).
135	4013	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H),

		7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,83 (s, 2H), 4,73-4,64 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,91 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 494,31 (M^+ +1).

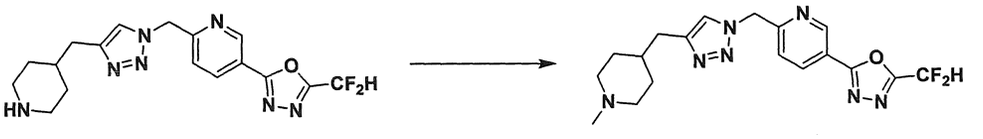
Ví dụ 136: Tổng hợp hợp chất 4014, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-((1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,700 g, 1,472 mmol) được điều chế trong ví dụ 122 và axit trifloaxetic (0,338 mL, 4,416 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,550 g, 99,5%, dầu màu vàng)

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4014

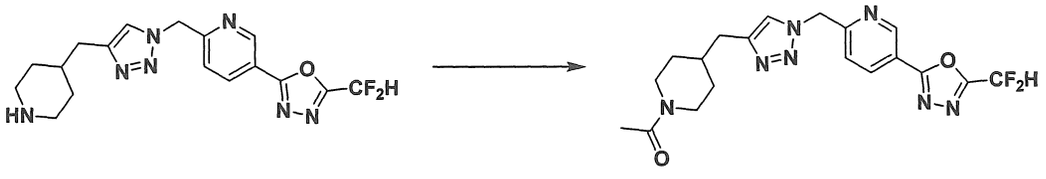


2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,213 mmol) được điều chế trong bước 1, N,N-diisopropyletylamin (0,074 mL, 0,426 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,035 g, 0,426 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,426 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%)

và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,021 g, 25,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 2,87 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 10,1 Hz, 3H), 1,35 (dt, J = 32,6, 18,4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 390,5 (M^+ +1).

Ví dụ 137: Tổng hợp hợp chất 4015, 1-(4-((1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on

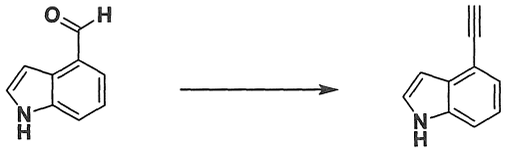


2-(diflometyl)-5-(6-((4-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,213 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 136, trietylamin (0,036 mL, 0,256 mmol) và axetic anhydrit (0,022 mL, 0,234 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 1-(4-((1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)piperidin-1-yl)etan-1-on (0,023 g, 25,9%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 4,58 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,50 (dd, J = 18,2, 7,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 29,3, 13,0 Hz, 2H), 1,30-1,05 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 418,2 (M^+ +1).

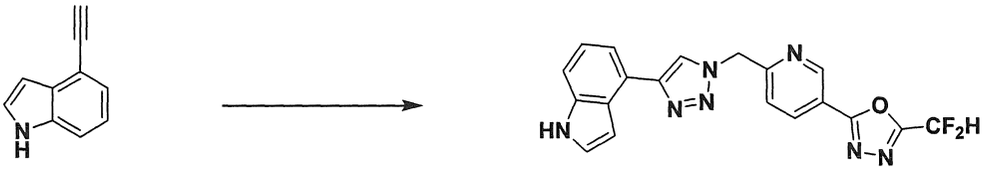
Ví dụ 138: Tổng hợp hợp chất 4023, 4-((4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin

[Bước 1] Tổng hợp 4-etynyl-1H-indol



Hòa tan 1H-indol-4-carbaldehyt (0,500 g, 3,444 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,794 g, 4,133 mmol) và kali cacbonat (0,952 g, 6,889 mmol) trong metanol (5 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 4-etynyl-1H-indol (0,300 g, 61,7%) ở dạng rắn màu vàng.

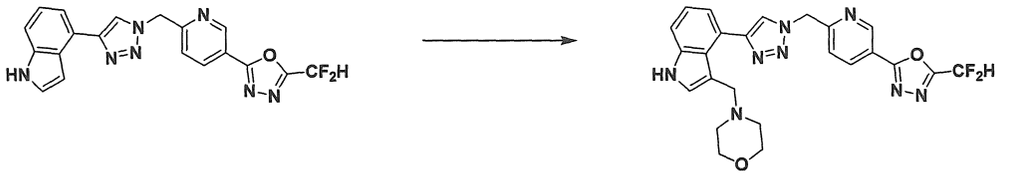
[Bước 2] 2-(6-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



4-etynyl-1H-indol (0,280 g, 1,983 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 1,983 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,005 g, 0,020 mmol) và natri ascorbat (0,039 g, 0,198 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-

yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,400 g, 51,3%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4023

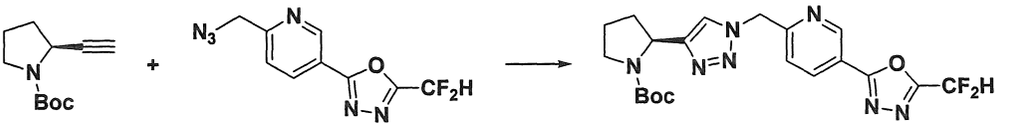


Morpholin (dung dịch 10,00 M trong nước, 0,023 mL, 0,230 mmol), formaldehyt (37,00%, 0,020 g, 0,253 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,230 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó 2-(6-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (dung dịch 1,00 M trong MeOH, 0,230 mL, 0,230 mmol) được điều chế trong bước 3 được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydro cacbonat được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 4-((4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,020 g, 17,7%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,09 – 6,78 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,47 (d, J = 4,1 Hz, 6H), 2,21 (t, J = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 493,4 (M^+ +1).

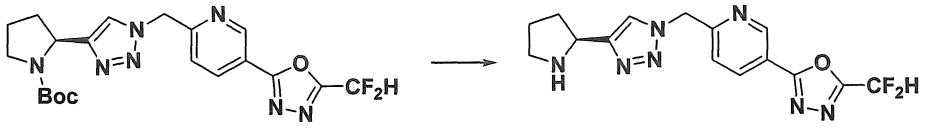
Ví dụ 139: Tổng hợp hợp chất 4026, (S)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(oxetan-3-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (*S*)-2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrolidin-1-carboxylat



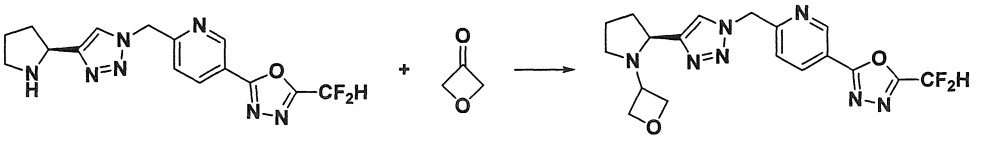
Tert-butyl (*S*)-2-etynylpyrrolidin-1-carboxylat (0,400 g, 2,049 mmol), 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,517 g, 2,049 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, natri ascorbat (0,036 g, 0,205 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,005 g, 0,020 mmol) được hòa tan trong nước (3 mL)/tert-butanol (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl (*S*)-2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrrolidin-1-carboxylat, 0,850 g, 92,7%, dạng rắn màu nâu).

[Bước 2] Tổng hợp (*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl (*S*)-2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,850 g, 1,900 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (2,909 mL, 37,993 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; metanol/diclometan = 10%) và cô đặc để thu được (*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,775 g, 117,5%) ở dạng gel không màu.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4026



(*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,202 mmol) được điều chế trong bước 2, oxetan-3-on (0,029 g, 0,403 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,128 g, 0,605 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclometan = 10%) và cô đặc để thu được (*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,012 g, 14,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,71 (dd, J = 12,7, 6,8 Hz, 4H), 3,84 (s, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,07 (dt, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 404.3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 41 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4026, ngoại trừ việc sử dụng (*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 40.

【Bảng 40】

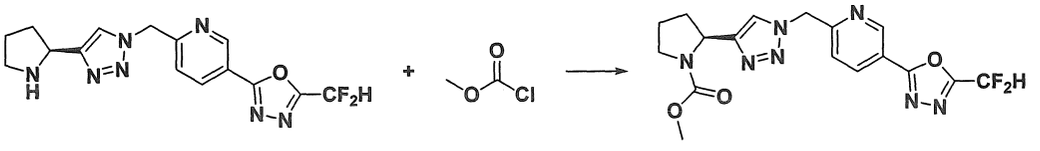
Ví dụ	Hợp chất số	chất phản ứng	Hiệu suất (%)
140	4027	2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on	29

【Bảng 41】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
140	4027	(*S*)-2-(6-((4-(1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR ((400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,61 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,87 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,45 – 2,17 (m, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,83 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 10,2 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 444,3 (M^+ +1).

Ví dụ 141: Tổng hợp hợp chất 4028, metyl (*S*)-2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrolidin-1-carboxylat



(*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,202 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 139, (clocacbonyl)oxy)metyl (0,023 g, 0,242 mmol) và trietylamin (0,034 mL, 0,242 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) và cô đặc để thu được metyl (*S*)-2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,035 g, 42,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$; hai đồng phân cấu tạo theo tỷ lệ 6:4) δ 9,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 0,6H), 7,52 (s, 0,4H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 2,48 (s, 0,5H), 2,38 – 2,08 (m, 2H), 1,98 (s, 1,5H); LRMS (ES) m/z 406,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 43 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4028, ngoại trừ việc sử dụng (*S*)-2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrrolidin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 42.

【Bảng 42】

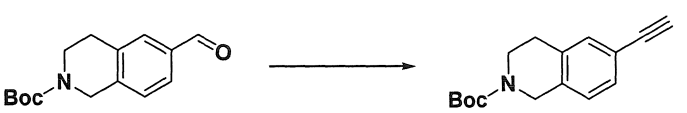
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
142	4029	Axetic anhydrit	53

【Bảng 43】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
142	4029	(S)-1-(2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl)etan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$; hai đồng phân cấu tạo theo tỷ lệ 7:3) δ 9,30 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 0,3H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 0,7H), 7,74 (s, 0,7H), 7,55 (s, 0,3H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,3H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 0,7H), 6,94 (td, *J* = 51,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 0H), 3,73 – 3,61 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 1H), 2,19 (td, *J* = 11,4, 5,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 390,3 (M^+ +1).

Ví dụ 143: Tổng hợp hợp chất 4051, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

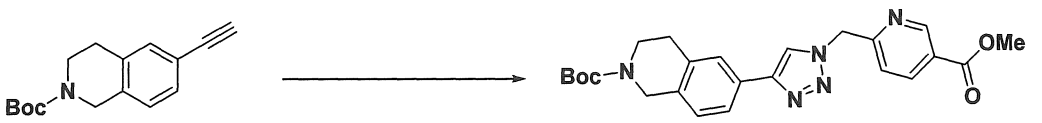
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 6-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Tert-butyl 6-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,500 g, 1,913 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,345 mL, 2,296 mmol) và kali cacbonat (0,529 g, 3,827 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau

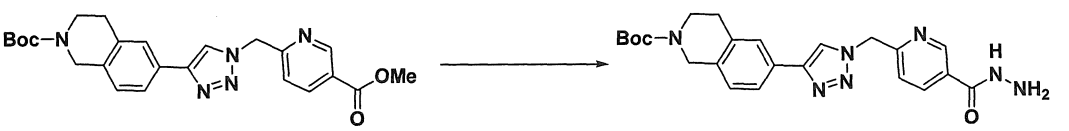
đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 6-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat, 0,490 g, 99,5%, chất rắn màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 6-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



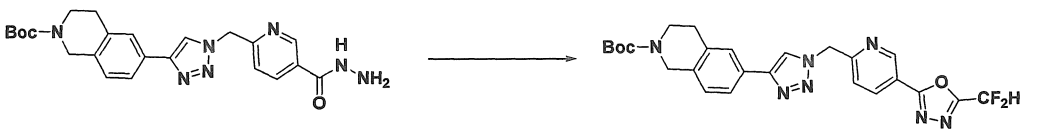
Tert-butyl 6-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,500 g, 1,943 mmol) được điều chế trong bước 1, metyl 6-(azidometyl)nicotinat (0,373 g, 1,943 mmol) được điều chế trong bước 1 trong ví dụ 81, natri ascorbat (0,038 g, 0,194 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,005 g, 0,019 mmol) được hòa tan trong etanol (150 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 18 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 6-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,853 g, 97,7%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 6-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



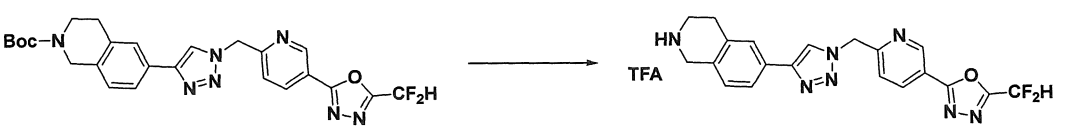
Tert-butyl 6-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,100 g, 2,447 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (1,287 mL, 36,707 mmol) được trộn trong etanol (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được và làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 6-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat, 1,100 g, 100,0%, chất rắn màu vàng).

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



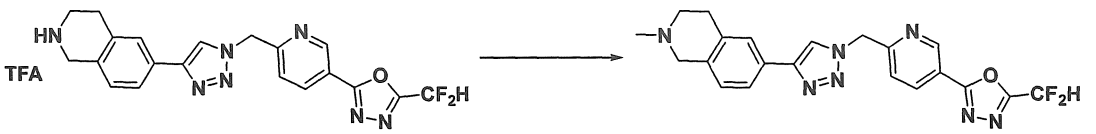
Tert-butyl 6-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,490 g, 1,090 mmol) được điều chế trong bước 3 và trietylamin (0,456 mL, 3,270 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó difloaxetic anhydrit (0,678 mL, 5,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2 (1H)-carboxylat(0,471 g, 84,8%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 5] Tổng hợp axit 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol trifloaxetic



Tert-butyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,471 g, 0,924 mmol) được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong diclometan (15 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axit trifloaxetic (TFA, 0,212 mL), 2,773 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó chất rắn kết tủa được lọc ra, rửa bằng diclometan và làm khô thu được axit 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol trifloaxetic (0,450 g, 96,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 6] Tổng hợp hợp chất 4051



Axit 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol trifloaxetic (0,050 g, 0,099 mmol) được điều chế trong bước 5, formaldehyt(37,00% dung dịch trong H_2O, 0,020 mL, 0,197 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 mL, 0,197 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,052 g, 0,246 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,007 g, 16,8%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06-6,94 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 424,1 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 45 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4051, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 44.

【Bảng 44】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
144	4052	Axetandehyt	16
145	4053	Propan-2-on	11

146	4054	Xyclobutanon	24
147	4055	Oxetan-3-on	21

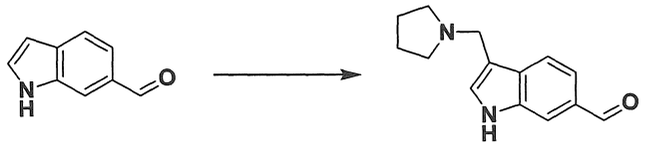
【Bảng 45】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
144	4052	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,39 (dt, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 438,3 (M^+ +1).
145	4053	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 452,4 (M^+ +1).
146	4054	2-(6-((4-(2-xyclobutyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06-6,94 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,94 (q, *J* = 9,0, 7,6 Hz, 3H), 2,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,75 (qt, *J* = 10,2, 8,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 464,5 (M^+ +1).
147	4055	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,74 (dd, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 4H), 3,70 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,0

		Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 466,4 (M^+ +1).

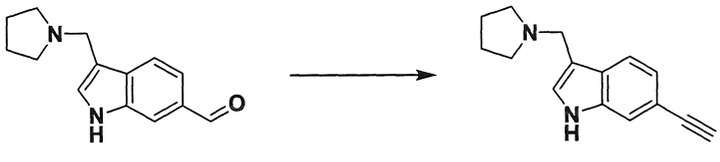
Ví dụ 165: Tổng hợp hợp chất 4108, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-carbaldehyt



Pyrrolidin (0,300 g, 4,218 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,377 g, 4,640 mmol) được hòa tan trong axit axetic (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 1H-indol-6-carbaldehyt (0,490 g, 3,375 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 2N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,300 g, 31,2%) ở dạng gôm màu vàng.

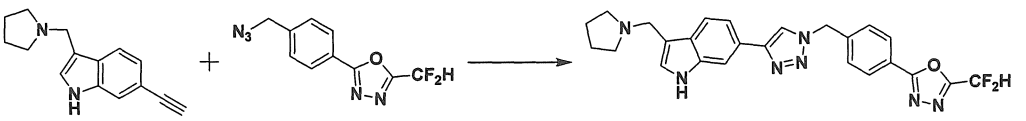
[Bước 2] Tổng hợp 6-etynyl-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol



3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,438 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,101 g, 0,526 mmol) được hòa tan trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,121 g, 0,876 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan

= 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol (0,065 g, 66,2%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4108



2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 0,104 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1 và 6-etynyl-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol (0,023 g, 0,104 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,010 mL, 0,010 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,002 mL, 0,001 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,012 g, 24,3%) trong dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,59 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 2,09 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 476,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 47 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4108, ngoại trừ việc sử dụng 6-etynyl-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol và chất phản ứng của bảng 46.

【Bảng 46】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)

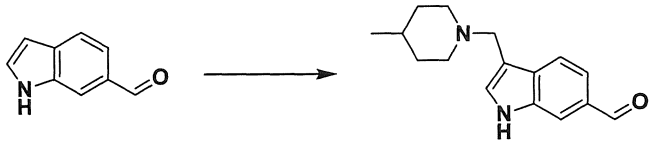
166	4109	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	27
367	4493	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	20

【Bảng 47】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
166	4109	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 3H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 4H), 2,16 – 2,01 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 494,5 (M^+ +1).
367	4493	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 3H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 4H), 2,10 (p, J = 3,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 477,2 (M^+ +1).

Ví dụ 167: Tổng hợp hợp chất 4110, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

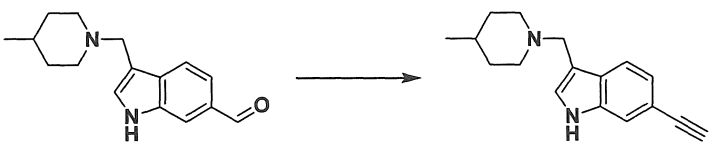
[Bước 1] Tổng hợp 3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt



4-metylpiperidin (0,300 g, 3,025 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,270 g, 3,327 mmol) được hòa tan trong axit axetic (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 1H-indol-6-carbaldehyt (0,351 g, 2,420 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 2N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

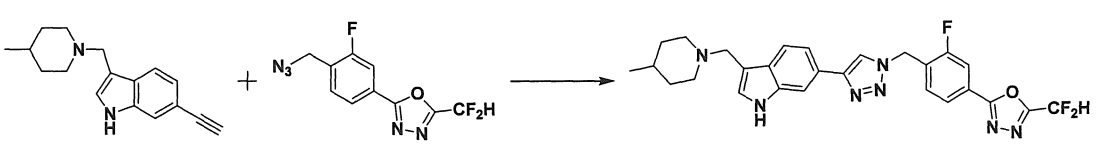
dịch nước bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,150 g, 19,3%) ở dạng gôm màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp 6-etynyl-3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol



3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,390 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,090 g, 0,468 mmol) được hòa tan trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,108 g, 0,780 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol (0,055 g, 55,9%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4110



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 0,111 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 và 6-etynyl-3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol (0,028 g, 0,111 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,011 mL, 0,011 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,002 mL, 0,001 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết

bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,011 g, 18,9%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 1,93 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,51 – 1,34 (2, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 522,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 49 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4110, ngoại trừ việc sử dụng 6-etynyl-3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol và chất phản ứng của bảng 48.

【Bảng 48】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
168	4111	2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	17
366	4492	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	15

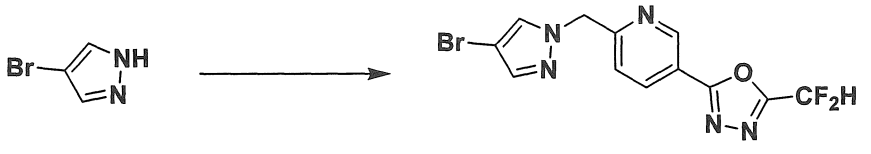
【Bảng 49】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
168	4111	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,91 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,56 – 1,25 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 505,5 (M^+ +1).

366	4492	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,41 (q, J = 17,2, 14,8 Hz, 2H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 504.3 (M^+ +1).

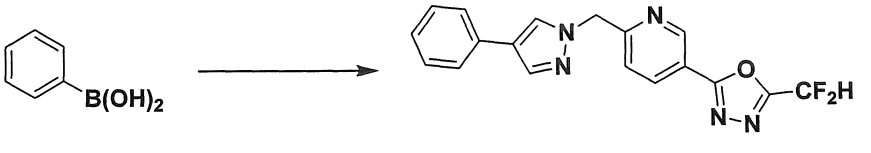
Ví dụ 170: Tổng hợp hợp chất 4133, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(6-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



4-bromo-1H-pyrazol (0,200 g, 1,361 mmol), 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,395 g, 1,361 mmol) và kali cacbonat (0,376 g, 2,721 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,395 g, 81,5%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4133



Axit phenylboronic (0,040 g, 0,328 mmol), 2-(6-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,117 g, 0,328 mmol) được điều

chế trong bước 1, [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,021 g, 0,033 mmol) và xesi cacbonat (0,190 g, 0,984 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó chiếu xạ hỗn hợp thu được bằng vi sóng và đun nóng ở 100°C trong 20 phút, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó lọc sản phẩm thu được bằng sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,014 g, 12,1%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 6,96 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 354,2 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 51 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4133, ngoại trừ việc sử dụng 2-(6-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 50.

【Bảng 50】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
184	4208	Axit boronic (1H-indol-6-yl)	15

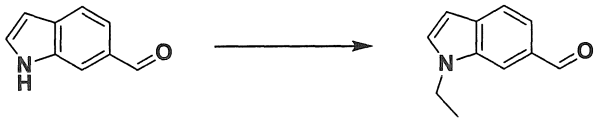
【Bảng 51】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
184	4208	2-(6-((4-(1H-indol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,21 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,72-7,43 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 2,7, 1,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 393,3 (M^+ + H).

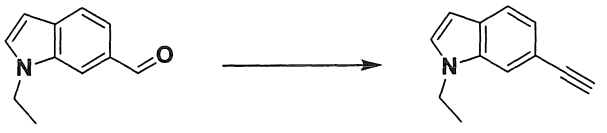
Ví dụ 173: Tổng hợp hợp chất 4136, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 1-etyl-1H-indol-6-carbaldehyt



Hòa tan 1H-indol-6-carbaldehyt (0,500 g, 3,444 mmol) và xesi cacbonat (1,329 g, 6,889 mmol) trong axetonitril (7 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 2 giờ, và iodoetan (0,305 mL, 3,789 mmol) được thêm vào và đun hồi lưu lại trong 1 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 1-etyl-1H-indol-6-carbaldehyt (0,180 g, 30,2%) ở dạng dầu không màu.

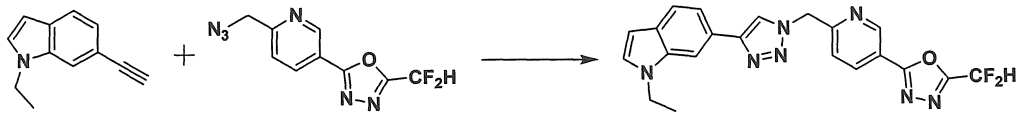
[Bước 2] Tổng hợp 6-etynyl-1-metyl-1H-indol



Hòa tan 1-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt (0,095 g, 0,597 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,134 mL, 0,895 mmol) trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,165 g, 1,194 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri

clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-1-metyl-1H-indol (0,080 g, 86,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

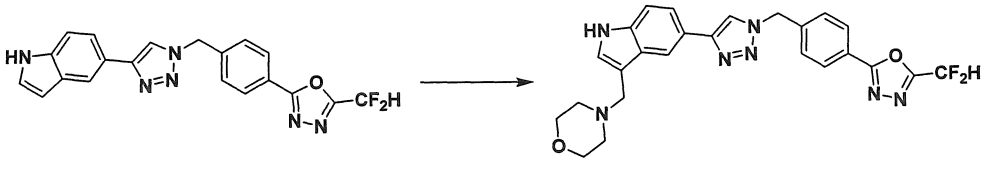
[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4136



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,159 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 1-etyl-6-etynyl-1H-indol (0,027 g, 0,159 mmol) được điều chế trong bước 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,016 mL, 0,016 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,003 mL, 0,002 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 5 đến 40%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-etyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 74,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 – 9,35 (m, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 32,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 – 1,51 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 422,3 (M^+ +1).

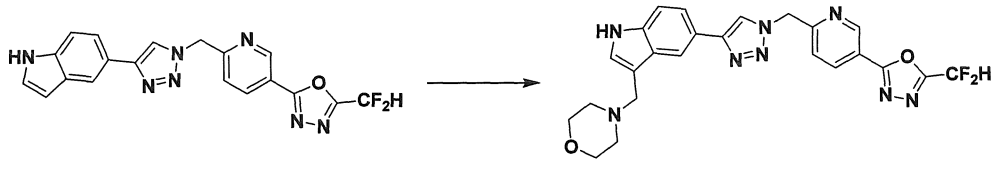
Ví dụ 182: Tổng hợp hợp chất 4186, 4-((5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin



Morpholin (0,010 mL, 0,115 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,010 g, 0,126 mmol) được hòa tan trong axit axetic (0,5 mL)/metanol (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 2-(4-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,027 g, 0,069 mmol) được điều chế trong ví dụ 158 được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 2N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 4-((5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,003 g, 5,3%) ở dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 3H), 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 4H), 3,54 – 3,40 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 492,2 (M^+ +1).

Ví dụ 183: Tổng hợp hợp chất 4187, 4-((5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin



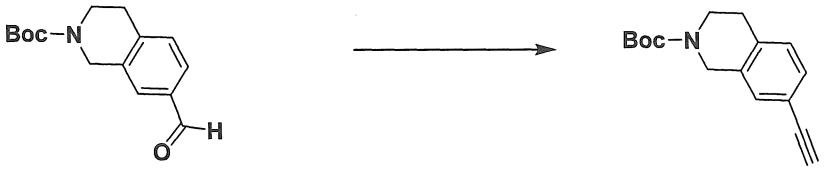
Morpholin (0,010 mL, 0,115 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,010 g, 0,126 mmol) được hòa tan trong axit axetic (0,5 mL)/metanol (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 2-(6-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,027 g, 0,069 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 150 được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 2N-natri hydroxit được rót vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu

được 4-((5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin (0,005 g, 8,8%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 25,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,14 – 4,07 (m, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 3H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 493,5 (M^+ +1).

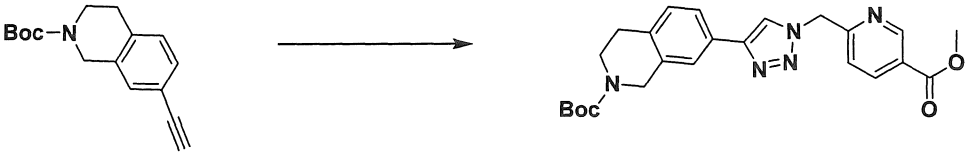
Ví dụ 185: Tổng hợp hợp chất 4209, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



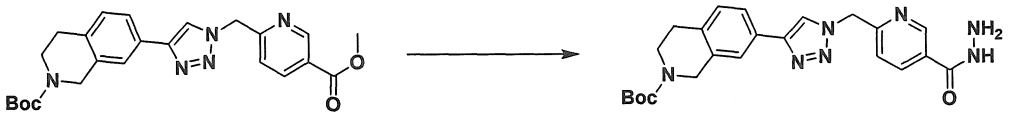
Tert-butyl 7-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,000 g, 3,827 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,882 g, 4,592 mmol) và kali cacbonat (1,058 g, 7,653 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,200 g, 87,8%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 7-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,170 g, 4,547 mmol) được điều chế trong bước 1, metyl 6-(azidometyl)nicotinat (0,874 g, 4,547 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 81, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,114 g, 0,455 mmol) và natri ascorbat (0,009 g, 0,045 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 7-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (2.100 g, 102,8%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 7-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



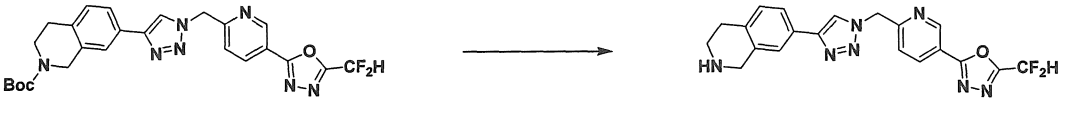
Tert-butyl 7-(1-((5-(metoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (2,100 g, 4,672 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (2,271 mL, 46,718 mmol) được hòa tan trong etanol (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 7-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat, 2,000 g, 95,2%, chất rắn màu vàng).

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



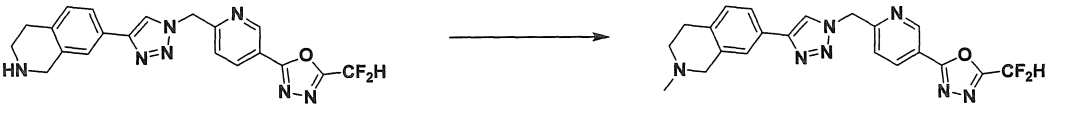
Tert-butyl 7-(1-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat(2,000 g, 4,449 mmol) được điều chế trong bước 3, difloaxetic anhydrit (2,323 g, 13,348 mmol) và trietylamin (1,850 mL, 13,348 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và cô đặc để thu được tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,000 g,44,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 5] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,000 g, 1,963 mmol) được điều chế trong bước 4 và axit trifloaxetic (1,503 mL, 19,626 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,600 g, 74,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 6] Tổng hợp hợp chất 4209



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,147 mmol) được điều chế trong bước 5, formaldehyt (0,009 g, 0,293 mmol) và axit axetic (0,009 mL, 0,161 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,062 g, 0,293 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 40,3%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 – 9,26 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 493,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 53 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4209, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 52.

【Bảng 52】

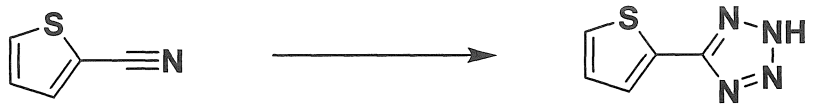
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
186	4210	Propan-2-on	45
187	4211	Axetandehyt	15
188	4212	Xyclobutanon	51
189	4213	Oxetan-3-on	51

【Bảng 53】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
186	4210	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dt, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 452,5 (M^+ +1).
187	4211	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 28,8 Hz, 2H), 1,77 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 438,5 (M^+ +1).
188	4212	2-(6-((4-(2-xyclobutyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,08 (dt, *J* = 20,0, 9,2 Hz, 4H), 1,73 (tt, *J* = 19,3, 8,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 464,50 (M^+ +1).
189	4213	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,78 – 4,68 (m, 4H), 3,71 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 466,5 (M^+ +1).

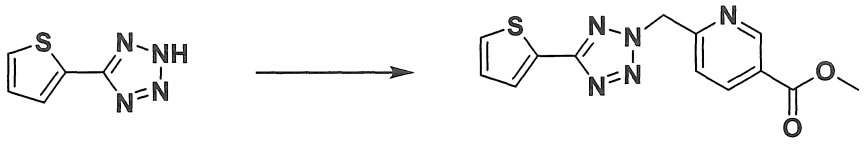
Ví dụ 193: Tổng hợp hợp chất 4232, 2-(diflometyl)-5-(6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol



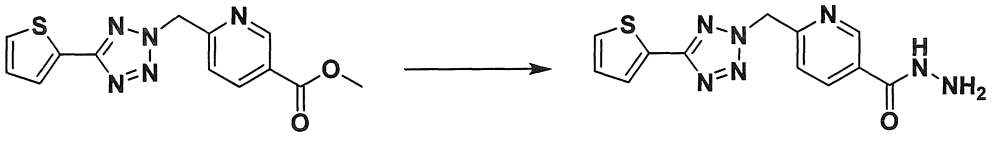
Hòa tan thiophen-2-cacbonitril (0,500 g, 4,581 mmol), natri azit (0,655 g, 10,078 mmol) và amoni clorua (0,539 g, 10,078 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 120 °C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Sau khi thêm 10 ml nước, hydro clorua 1N được thêm vào để lọc chất rắn kết tủa, sau đó rửa bằng hexan và làm khô thu được 5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol (0,620 g, 88,9%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinat



Hòa tan 5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol (0,200 g, 1,314 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (0,182 g, 1,314 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,333 g, 1,446 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được metyl 6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinat (0,320 g, 80,8%) ở dạng rắn màu trắng.

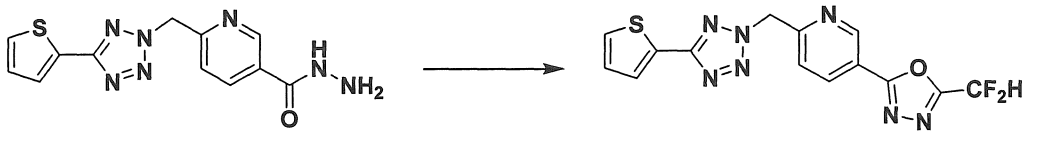
[Bước 3] 6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit



Hòa tan metyl 6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,499 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (0,485 mL, 9,989 mmol)

trong etanol (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 18 giờ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit, 0,150 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4232



6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit (0,070 g, 0,233 mmol) được điều chế trong bước 3, trietylamin (0,195 mL, 1,398 mmol) và axit 2,2-difloaxetic anhydrit (0,116 mL, 0,932 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, đun nóng dung dịch thu được, khuấy ở 80°C trong 4 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol(0,055 g, 65,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 5,0, 3,7 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 362,1 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 55 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4232, ngoại trừ việc sử dụng 6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl) metyl)nicotinohydrazit và chất phản ứng của bảng 54.

【Bảng 54】

Ví dụ	Hợp chất	Chất phản ứng	Hiệu suất

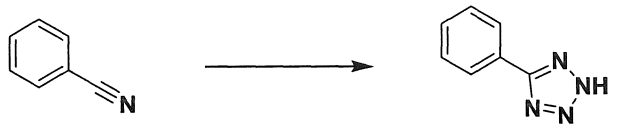
	số		(%)
194	4233	Trifloaxetic anhydrit	69

【Bảng 55】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
194	4233	2-(6-((5-(thiophen-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 5,0, 3,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 380,3 (M^+ +1).

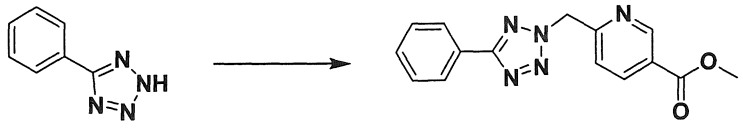
Ví dụ 195: Tổng hợp hợp chất 4234, 2-(diflometyl)-5-(6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-phenyl-2H-tetrazol



Hòa tan benzonitril (0,500 g, 4,128 mmol), natri azit (0,590 g, 9,083 mmol) và amoni clorua (0,486 g, 9,083 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 120°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Sau khi thêm 10 ml nước, hydro clorua 1N được thêm vào để lọc bỏ chất rắn kết tủa, chất rắn này sau đó được rửa bằng hexan và làm khô để thu được 5-phenyl-2H-tetrazol (0,600 g, 99,4%) ở dạng rắn màu trắng.

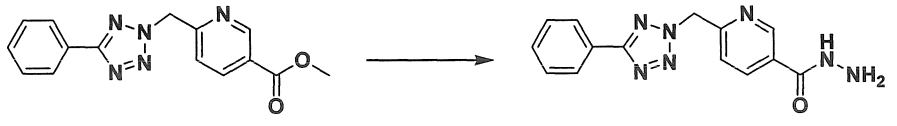
[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinat



Hòa tan 5-phenyl-2H-tetrazol (0,200 g, 1,368 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (0,189 g, 1,368 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó

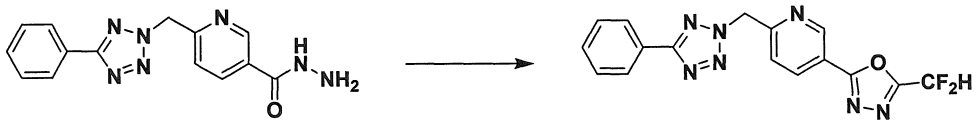
metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,346 g, 1,505 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở 100°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được metyl 6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl) nicotin (0,300 g, 74,2%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp (6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit



Hòa tan metyl 6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,508 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (0,494 mL, 10,159 mmol) trong etanol (3 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 18 giờ và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit, 0,150 g, 100,3%, chất rắn màu trắng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4234



6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit (0,070 g, 0,237 mmol) được điều chế trong bước 3, trietylamin (0,198 mL, 1,422 mmol) và axit 2,2-difloaxetic anhydrit (0,118 mL, 0,948 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 4 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được

2-(diflometyl)-5-(6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,056 g, 66,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 356,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 57 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4234, ngoại trừ việc sử dụng 6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)nicotinohydrazit và chất phản ứng của bảng 56.

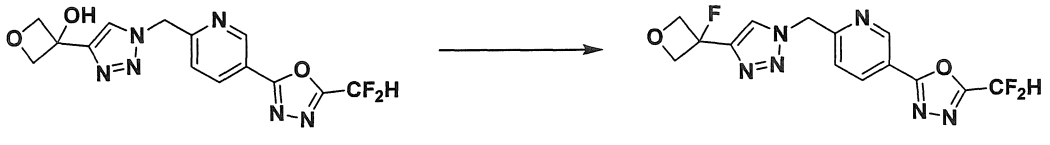
【Bảng 56】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
196	4235	Trifloaxetic anhydrit	64

【Bảng 57】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
196	4235	2-(6-((5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,22 – 8,17 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 3H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 6,13 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 374,3 (M^+ +1).

Ví dụ 201: Tổng hợp hợp chất 4280, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flooxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

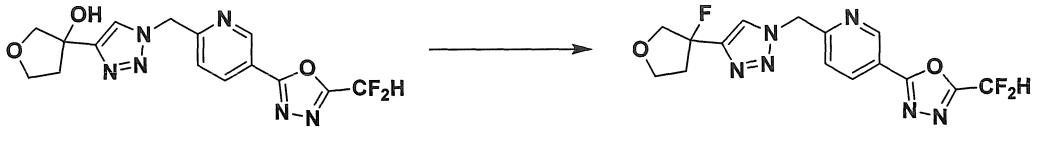


3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-ol (0,020 g, 0,057 mmol) được điều chế trong ví dụ 197 và

dietylaminosulfua triflorua (0,009 mL, 0,069 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flooxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,011 g, 54,7%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,80 (s, 2H), 5,19 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 17,2, 8,0, 1,1 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 353,25 (M^+ +1).

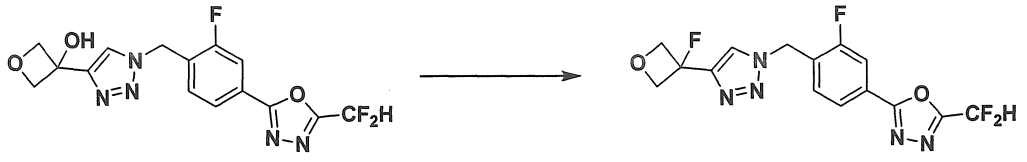
Ví dụ 202: Tổng hợp hợp chất 4281, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flotetrahydrofuran-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)tetrahydrofuran-3-ol (0,020 g, 0,057 mmol) được điều chế trong ví dụ 198 và dietylaminosulfua triflorua (DAST, 0,009 mL, 0,069 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flotetrahydrofuran-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,008 g, 39,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,79 (s, 2H), 4,35-4,06 (m, 4H), 2,81-2,46 (m, 2H).

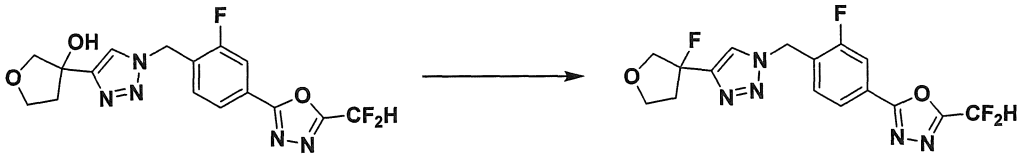
Ví dụ 203: Tổng hợp hợp chất 4282, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flooxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-ol (0,020 g, 0,054 mmol) được điều chế trong ví dụ 199 và dietylaminosulfua triflorua (0,009 mL, 0,065 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flooxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,013 g, 64,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,51H), 6,82 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 17,9, 8,0, 1,2 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 370,29 (M^+ +1).

Ví dụ 204: Tổng hợp hợp chất 4283, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flotetrahydrofuran-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



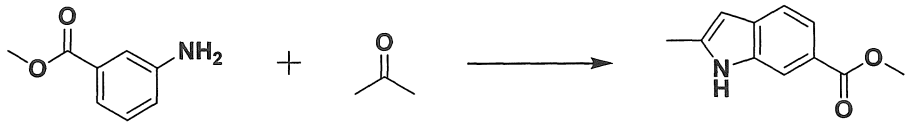
3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)tetrahydrofuran-3-ol (0,020 g, 0,052 mmol) được điều chế trong ví dụ 200 và dietylaminosulfua triflorua (DAST, 0,008 mL, 0,063 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được

rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flotetrahydrofuran-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,016 g, 79,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,89 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,3H), 5,70 (s, 2H), 4,32-4,03 (m, 4H), 2,83-2,43 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 384,33 (M^+ +1).

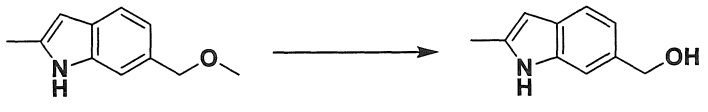
Ví dụ 208: Tổng hợp hợp chất 4287, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 2-metyl-1H-indol-6-carboxylat



Metyl 3-aminobenzoat (3,000 g, 19,845 mmol), đồng axetat monohydrat (11,886 g, 59,536 mmol), axeton (34,578 g, 595,356 mmol) và paladi (II, 0,089 g, 0,397 mmol) axit axetic được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (15 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một miếng đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm. Sau đó, tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được metyl 2-metyl-1H-indol-6-carboxylat (0,150 g, 4,0 %) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

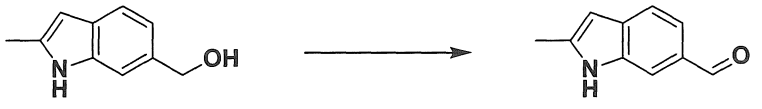
[Bước 2] Tổng hợp (2-metyl-1H-indol-6-yl)metanol



Metyl 2-metyl-1H-indol-6-carboxylat (0,130 g, 0,687 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 mL), sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở 0°C trong 0,1 giờ, sau đó nhôm liti hydrua (dung dịch 1,00 M, 1,718 mL, 1,718 mmol) được

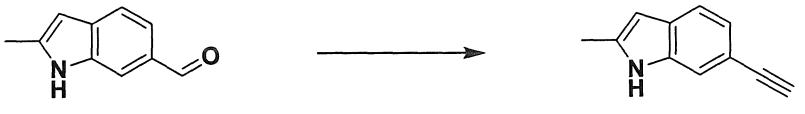
thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một miếng đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm, và sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế ((2-metyl-1H-indol-6-yl)metanol, 0,113 g, 102,0%, dầu không màu).

[Bước 3] Tổng hợp 2-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt



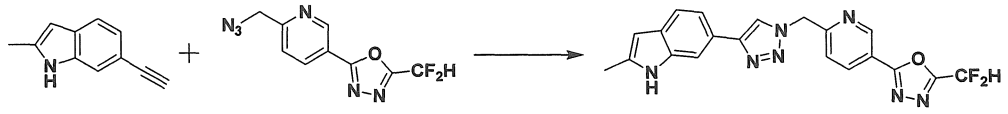
Hòa tan (2-metyl-1H-indol-6-yl)metanol (0,130 g, 0,806 mmol) được điều chế trong bước 2 và MANGAS(ip) oxit (0,491 g, 5,645 mmol) trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một tấm đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm, và sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt, 0,110 g, 85,7%, chất rắn màu vàng).

[Bước 4] Tổng hợp 6-etynyl-2-metyl-1H-indol



Hòa tan 2-metyl-1H-indol-6-carbaldehyt (0,100 g, 0,628 mmol) được điều chế trong bước 3 và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,189 mL, 1,256 mmol) trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó kali cacbonat (0,243 g, 1,759 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được rót vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 40%) và cô đặc để thu được 6-etynyl-2-metyl-1H-indol (0,040 g, 41,0%) trong điều kiện ánh sáng dạng rắn màu vàng.

[Bước 5] Tổng hợp hợp chất 4287



2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,028 g, 0,111 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 18 và 6-etynyl-2-metyl-1H-indol (0,017 g, 0,111 mmol) được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,011 mL, 0,011 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,002 mL, 0,001 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 70,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,21 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 51,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,16 – 6,11 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,40 (d, J = 1,0 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 408.1 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 59 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4287, ngoại trừ việc sử dụng 6-etynyl-2-metyl-1H-indol và chất phản ứng của bảng 58.

【Bảng 58】

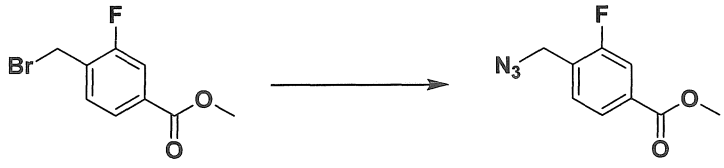
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
209	4288	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	77

【Bảng 59】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
209	4288	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-metyl-1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 3H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 407,2 (M^+ +1).

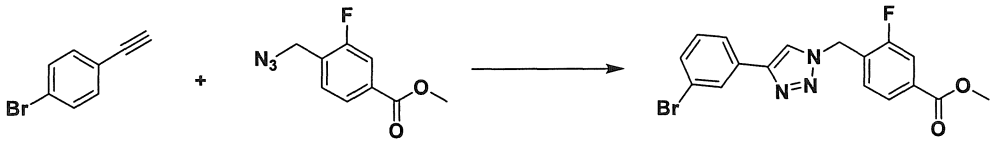
Ví dụ 211: Tổng hợp hợp chất 4290, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 4-(azidometyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,000 g, 8,095 mmol) và natri azit (0,632 g, 9,714 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 mL) ở 50°C, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%), và cô đặc để thu được metyl 4-(azidometyl)-3-flobenzoat (1,500 g, 88,6%) ở dạng dầu màu vàng.

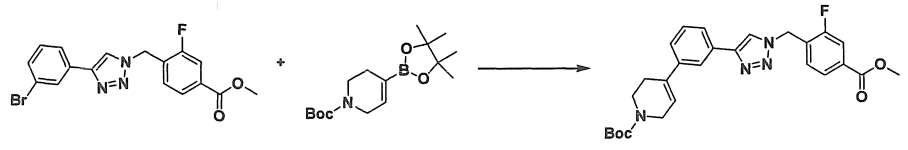
[Bước 2] Tổng hợp metyl 4-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-(azidometyl)-3-flobenzoat (0,900 g, 4,303 mmol) được điều chế trong bước 1, 1-bromo-4-etynylbenzen (0,935 g, 5,163 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,430 mL, 0,430 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,086 mL, 0,043 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (15 mL)/nước (15 mL) ở nhiệt độ

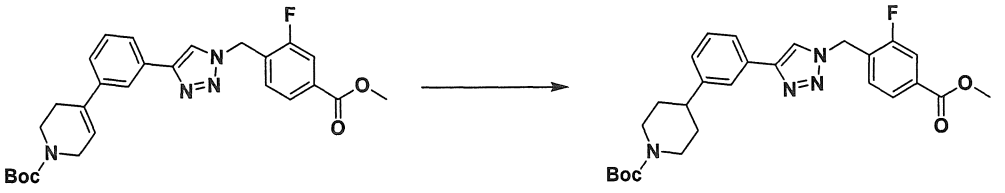
phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được metyl 4-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (1,300 g, 77,4%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp metyl 4-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat



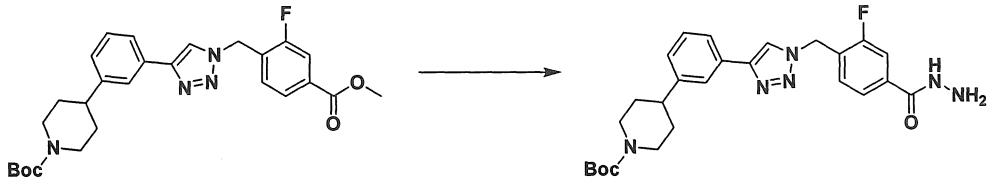
Metyl 4-((4-(3-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (1,300 g, 3,332 mmol) được điều chế trong bước 2, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,236 g, 3,998 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (I) diclorua (0,117 g, 0,167 mmol) và natri cacbonat (1,059 g, 9,995 mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (20 mL)/nước (10 mL) ở 60°C, sau đó khuấy hỗn hợp tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,400 g, 85,3%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



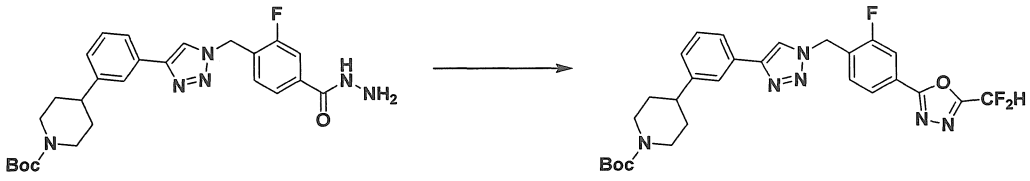
Tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,000 g, 2,030 mmol) được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong metanol (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó 10%-Pd/C (150 mg) được thêm từ từ và khuấy trong 12 giờ với sự có mặt của một quả bóng hydro được gắn vào đó ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đệm xelit để loại bỏ chất rắn trong đó, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được dưới áp suất giảm, và sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl) piperidin-1-carboxylat (0,900 g, 89,6%) ở dạng dầu màu vàng

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



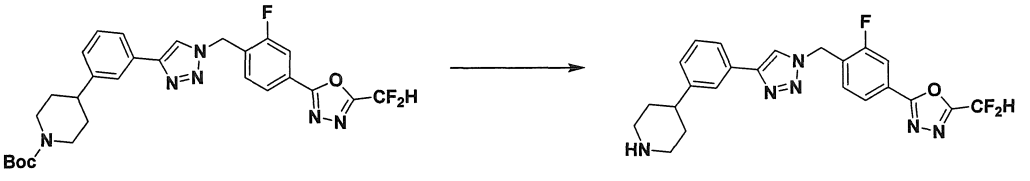
Tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,900 g, 1,820 mmol) được điều chế trong bước 4 và hydrazin monohydrat (0,884 mL, 18,198 mmol) được hòa tan trong etanol (50 mL) ở 90°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, 0,820 g, 91,1%, chất rắn màu trắng).

[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



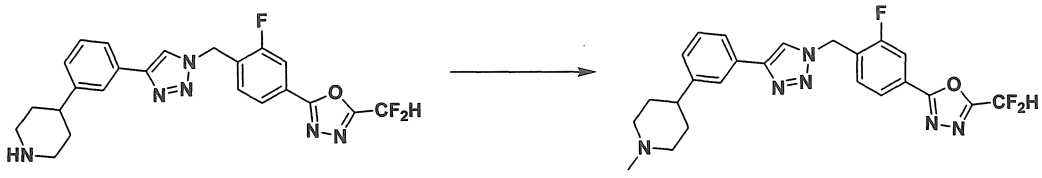
Tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,820 g, 1,658 mmol) được điều chế trong bước 5, imidazol (0,339 g, 4,974 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,618 mL, 4,974 mmol) được trộn trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,770 g, 83,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 7] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,770 g, 1,388 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (0,319 mL, 4,165 mmol) trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,510 g, 80,8%, dầu màu vàng).

[Bước 8] Tổng hợp hợp chất 4290



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,154 mmol) được điều chế trong bước 7, formaldehyt (36,00%, 0,026 g, 0,308 mmol), axit axetic (0,011 mL, 0,185 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,065 g, 0,308 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 40,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,91 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,77-2,47 (m, 5H), 2,30 – 2,28 (m, 3H), 2,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 469,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 61 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4290, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 60.

【Bảng 60】

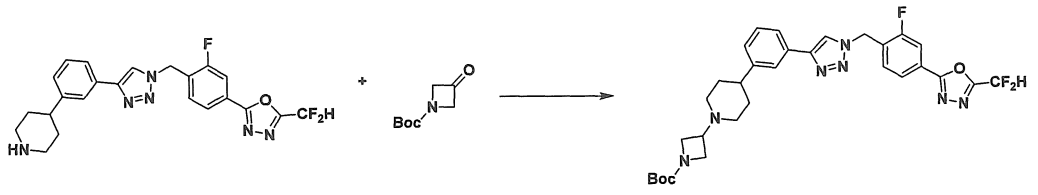
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
212	4291	Axetandehyt	40
213	4292	Propan-2-on	40
214	4293	Oxetan-3-on	36

【Bảng 61】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
212	4291	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-etylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-7,89 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 3,29 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,73-2,56 (m, 3H), 2,27 (dd, *J* = 12,2, 10,2 Hz, 2H), 2,12-1,85 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 483,5 (M^+ +1).
213	4292	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 3H), 7,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,69 – 2,61 (m, 3H), 2,00 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 3H), 1,30 (d, *J* = 12,9 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 497,5 (M^+ +1).
214	4293	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,70-2,50 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 22,2, 7,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 511,6 (M^+ +1).

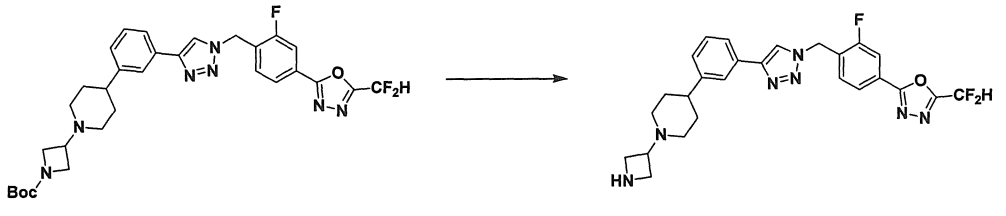
Ví dụ 215: Tổng hợp hợp chất 4294, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,400 g, 0,880 mmol) được điều chế trong bước 7 của ví dụ 211, tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,301 g, 1,760 mmol), axit axetic (0,060 mL, 1,056 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,373 g, 1,760 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,300 g, 55,9%) ở dạng rắn màu trắng.

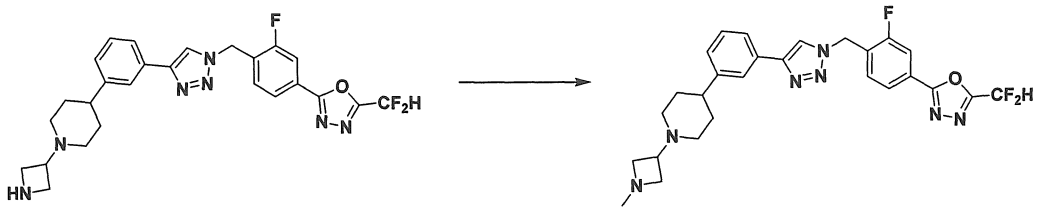
[Bước 2] Tổng hợp 2-(4-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,300 g, 0,492 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,113 mL, 1,476 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,

3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,200 g, 79,8%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4294



2-(4-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,137 mmol) được điều chế trong bước 2, formaldehyt (0,008 g, 0,275 mmol) và axit axetic (0,009 mL, 0,165 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,058 g, 0,275 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,036 g, 50,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,89 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,02-1,73 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 524,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 63 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4294, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 62.

【Bảng 62】

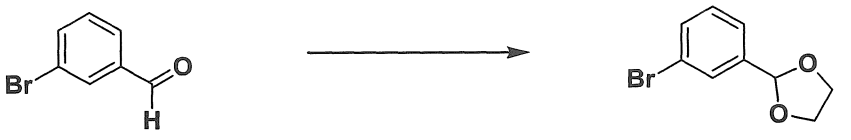
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
216	4295	Axetandehyt	39
217	4296	Propan-2-on	40

【Bảng 63】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
216	4295	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-(1-etylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,16 (dd, *J* = 16,0, 6,3 Hz, 3H), 2,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,76 (dd, *J* = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,01-1,73 (m, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 538,6 (M^+ +1).
217	4296	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,89 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,70 (d, *J* = 30,7 Hz, 2H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,65-2,48 (m, 2H), 1,99-1,73 (m, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 552,6 (M^+ +1).

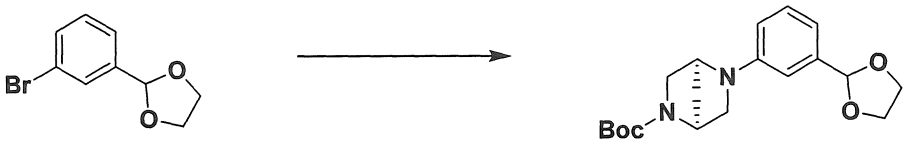
Ví dụ 218: Tổng hợp hợp chất 4316, 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolan



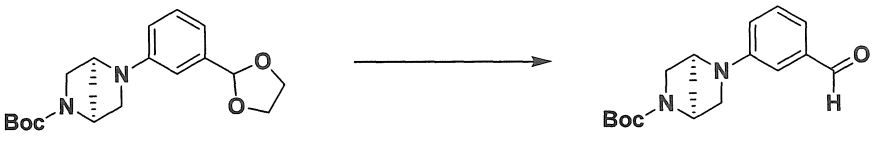
Hòa tan 3-bromobenzaldehyt (3,145 mL, 27,024 mmol), axit para-toluensulfonic monohydrat (0,051 g, 0,270 mmol) và etylen glycol (1,813 mL, 32,429 mmol) trong toluen (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sử dụng sản phẩm thu được mà không có quy trình lọc bổ sung (2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolan, 5,500 g, 88,8%, dầu màu nâu).

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



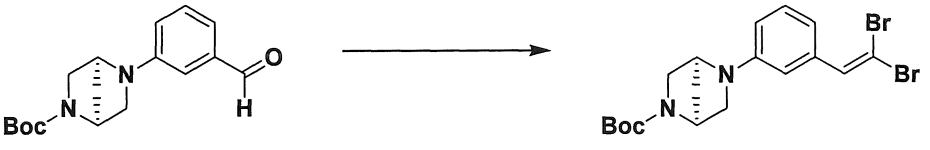
Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,900 g, 2,598 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 12,990 mL, 12,990 mmol) được hòa tan trong nước (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,550 g, 70,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,900 g, 2,598 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 12,990 mL, 12,990 mmol) được hòa tan trong nước (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,550 g, 70,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



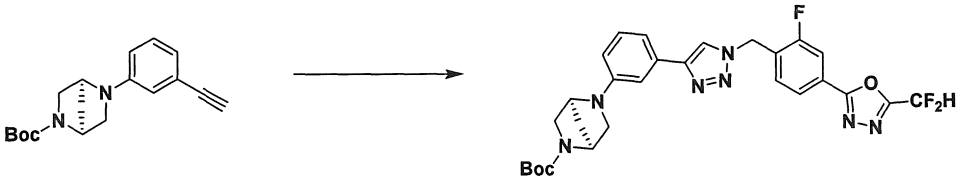
Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (2.300 g, 7.607 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (5.045 g, 15,213 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (5,985 g, 22,820 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong hai giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (3,450 g, 99,0%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-etynylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (3,450 g, 7,530 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (4,504 mL, 30,119 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-etynylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (1,100 g, 49,0%) ở dạng rắn màu trắng.

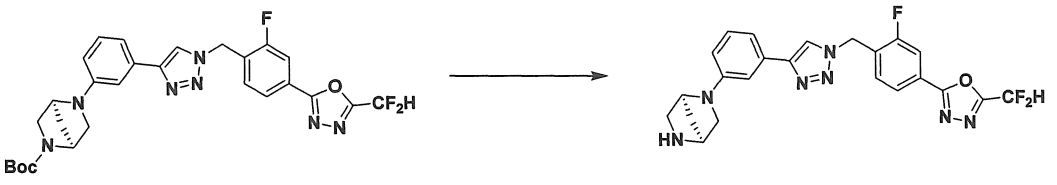
[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-etynylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,500 g, 1,676 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,451 g, 1,676 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,004 g, 0,017 mmol) và natri ascorbat (0,033 g, 0,168 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-

triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,400 g, 42,1%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 4316

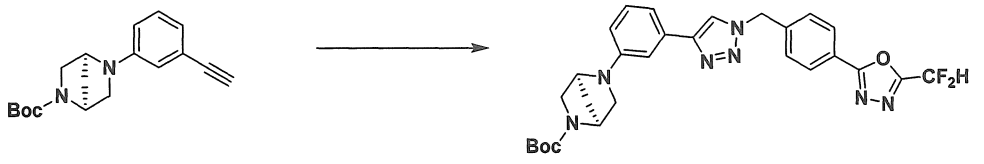


Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,420 g, 0,740 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (0,567 mL, 7,400 mmol) được điều chế trong bước 6 được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 57,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (q, J = 6,8, 5,7 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,05 – 6,76 (m, 2H), 6,55 – 6,48 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,65 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,22 – 3,07 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,00 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 468,2 (M^+ +1).

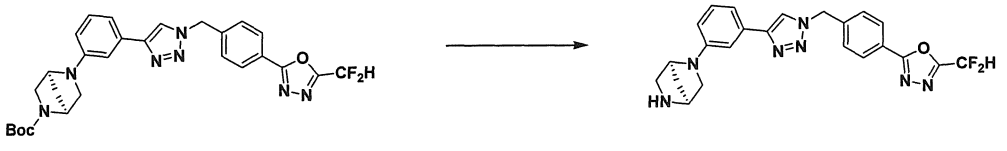
Ví dụ 219: Tổng hợp hợp chất 4317, 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-etynylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,400 g, 1,341 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 218, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,337 g, 1,341 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,003 g, 0,013 mmol)) và natri ascorbat (0,027 g, 0,134 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,560 g, 76,0%) ở dạng rắn màu vàng.

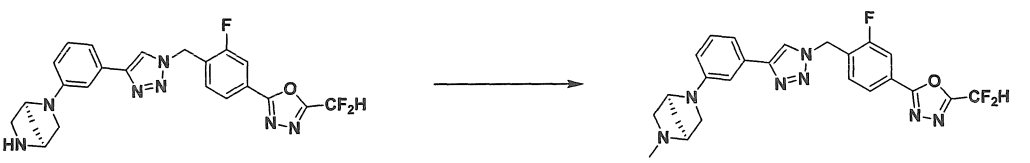
[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4317



Tert-butyl (1S,4S)-5-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,560 g, 1,019 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,780 mL, 10,190 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,360 g, 78,6%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 – 6,73 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 15,5, 10,0 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 450,9 (M^+ +1).

Ví dụ 220: Tổng hợp hợp chất 4318, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,128 mmol) được điều chế trong bước 8 của ví dụ 218, paraformaldehyt (0,008 g, 0,257 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,141 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,054 g, 0,257 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 40,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dt, J = 9,8, 1,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,05 – 6,77 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,46 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 1,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 482,1 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 65 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4318, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-

(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 64.

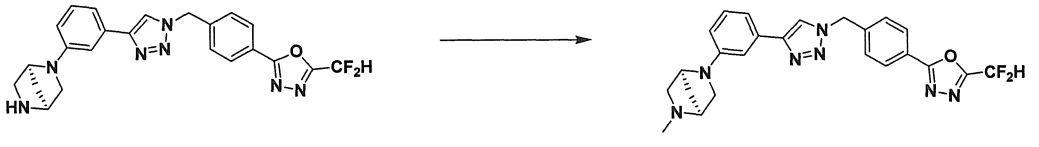
【Bảng 64】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
221	4319	Xyclobutanon	52

【Bảng 65】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
221	4319	2-(4-((4-(3-((1S,4S)-5-xyclobutyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,82 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,06 – 6,76 (m, 2H), 6,55 – 6,48 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, *J* = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,17 (dd, *J* = 17,3, 6,2 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 522,5 (M^+ +1).

Ví dụ 222: Tổng hợp hợp chất 4320, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,128 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 219, xyclobutanon (0,018 g, 0,257 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,141 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,054 g, 0,257 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết

bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,036 g, 53,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 – 8,07 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 16,6, 8,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 7,06 – 6,76 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 9,9, 1,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (dt, J = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 1,96 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 464,1 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 67 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4320, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 66.

【Bảng 66】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
223	4321	Propan-2-on	54
224	4322	Xyclobutanon	51

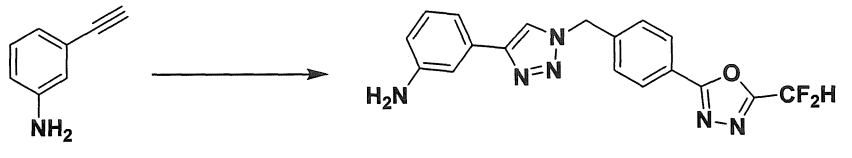
【Bảng 67】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
223	4321	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((1S,4S)-5-isopropyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 51,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,46 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 3H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m,

		1H), 1,20 (dd, J = 15,9, 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 492,1 (M^+ +1).
224	4322	2-(4-((4-(3-((1S,4S)-5-xyclobutyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,05 – 6,75 (m, 2H), 6,48 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,24 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 1H), 2,19 – 1,97 (m, 6H), 1,77 (tdt, J = 11,9, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 1,64 (tt, J = 10,6, 8,3 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 504,4 (M^+ +1).

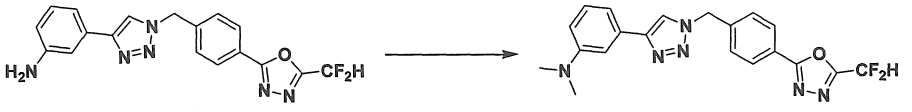
Ví dụ 225: Tổng hợp hợp chất 4323, 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin

[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) anilin



3-etynylanilin (0,289 mL, 2,089 mmol), 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,525 g, 2,089 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,418 mL, 0,209 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,042 mL, 0,042 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,193 g, 25,1%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4323



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,040 g, 0,109 mmol) được điều chế trong bước 1 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,016 mL, 0,217 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,069 g, 0,326 mmol) được thêm vào và khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydro cacbonat được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N,N-dimetylanilin(0,004 g, 9,3%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 – 8,14 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,10 (m, 4H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,79 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 397,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 69 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4323, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 68.

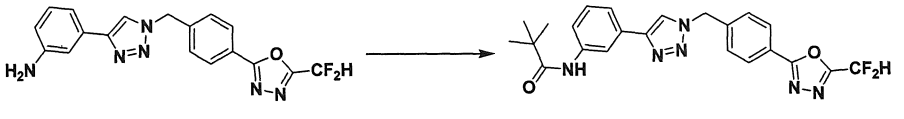
【Bảng 68】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
226	4324	Xyclohexanon	35
227	4325	Tetrahydro-4H-pyran-4-on	55
228	4326	Oxetan-3-on	61

【Bảng 69】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
226	4324	N-xyclohexyl-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 2H), 7,69-7,41 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,24-1,10 (m, 3H); LRMS (ESI) m/z 451,5 (M^+ + H).
227	4325	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,05 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,99 (dt, J = 11,8, 3,6 Hz, 2H), 3,64-3,52 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 453,5 (M^+ + H).
228	4326	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,36-7,09 (m, 3H), 7,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,70 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 425,4 (M^+ + H).

Ví dụ 229: Tổng hợp hợp chất 4327, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)pivalamit

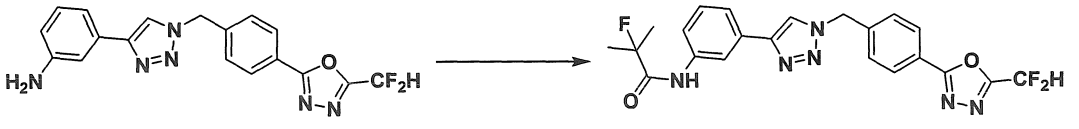


3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,040 g, 0,109 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 225 và N,N-diisopropyletylamin (0,038 mL, 0,217 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó trimetylaxetyl clorua (0,016 mL, 0,130 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và cô

đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)pivalamit (0,031 g, 63,1%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 8,02 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,54 (dddd, J = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 1,33 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 453,5 (M^+ +1).

Ví dụ 230: Tổng hợp hợp chất 4328, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,040 g, 0,109 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 225, axit 2-flo-2-metylpropanoic (0,014 g, 0,130 mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,124 g, 0,326 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,038 mL, 0,217 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit (0,022 g, 44,4%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 8,08 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dddd, J = 7,9, 6,5, 2,4, 1,2 Hz, 4H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 1,65 (d, J = 21,7 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 457,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 71 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4328, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 70.

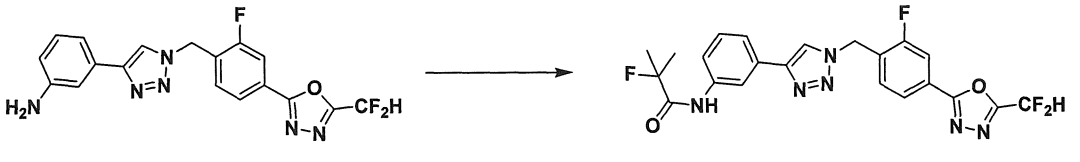
【Bảng 70】

Ví dụ	Hợp chất số	chất phản ứng	Hiệu suất (%)
231	4329	Dimetylglyxin	24
253	4351	Axit 2-(dimetylamino)-2-metylpropanoic	4

【Bảng 71】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
231	4329	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)axetamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 8,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 4H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,42 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 454,4 (M^+ + H).
253	4351	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)-2-metylpropanamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 8,05 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,29 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 482,5 (M^+ + H).

Ví dụ 236: Tổng hợp hợp chất 4334, N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit



Hòa tan 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,080 g, 0,207 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 232, axit 2-flo-2-metylpropanoic (0,026 g, 0,248 mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,236 g, 0,621 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,072 mL, 0,414 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ

vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-flo-2-metylpropanamit (0,038 g, 38,7%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,68 – 7,57 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 475,4 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 73 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4334, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 72.

【Bảng 72】

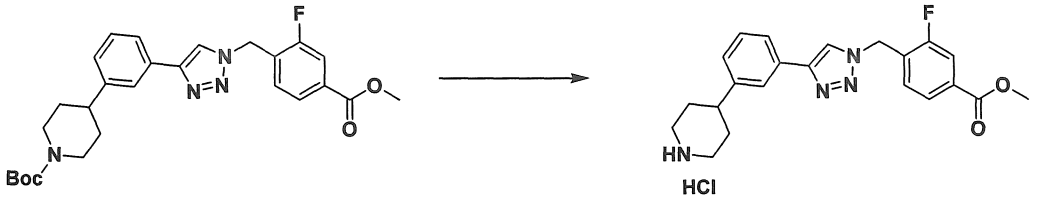
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
237	4335	Axit 3-(dimetylamino)propanoic	49

【Bảng 73】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
237	4335	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)-3-(dimetylamino)propanamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,44-7,11 (m, 2H), 5,85 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04-2,86 (m, 8H); LRMS (ESI) m/z 486,5 (M^+ + H).

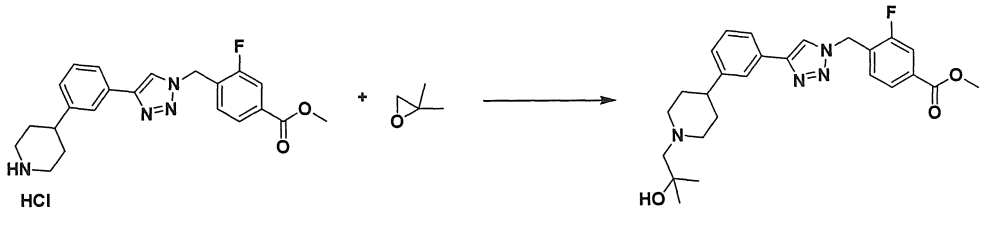
Ví dụ 251: Tổng hợp hợp chất 4349, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua



Tert-butyl 4-(3-(1-(2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,500 g, 0,841 mmol) được điều chế trong bước 4 của ví dụ 211 và hydro clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,841 mL, 3,364 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua, 0,420 g, 94,1%, chất rắn màu trắng).

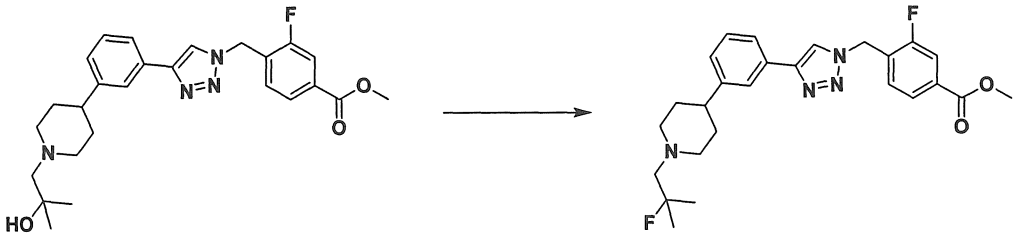
[Bước 2] Tổng hợp metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,464 mmol) được điều chế trong bước 1, 2,2-dimetyloxylan (0,335 g, 4,641 mmol) và kali cacbonat (0,128 g, 0,928 mmol) được trộn trong etanol (10 mL), đun nóng ở 110°C trong 20 giờ bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng, và kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-hydroxy-

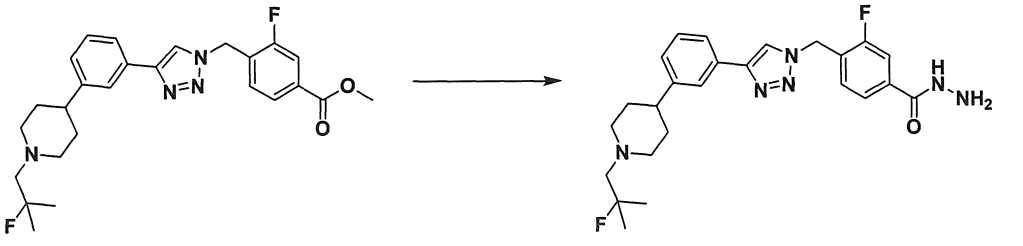
2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat, 0,100 g, 46,2%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) hòa tan metyl)benzoat (0,100 g, 0,214 mmol) được điều chế trong bước 2 và dietylaminosulfua triflorua (0,031 mL, 0,236 mmol) trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat (0,090 g, 89,6%) ở dạng rắn màu trắng.

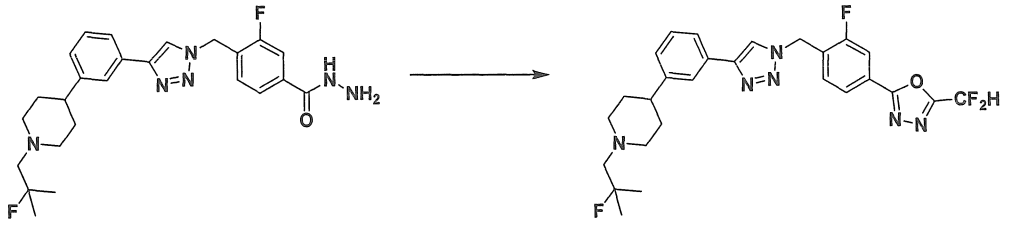
[Bước 4] Tổng hợp 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzohydrazit



Metyl 3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)benzoat (0,090 g, 0,192 mmol) được điều chế trong bước 3 và hydrazin monohydrat (0,093 mL, 1,921 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL) ở 90°C, sau đó

khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzohydrazit, 0,081 g, 90,0%, chất rắn màu trắng).

[Bước 5] Tổng hợp hợp chất 4349

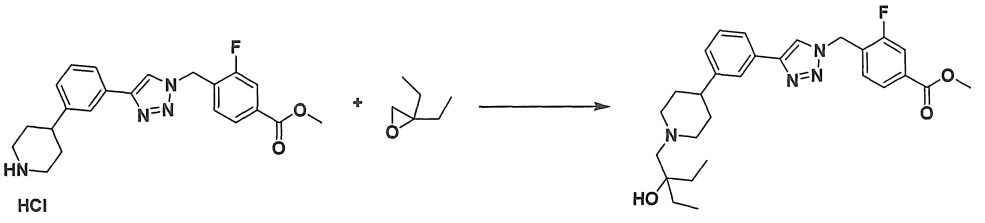


3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzohydrazit (0,081 g, 0,173 mmol) được điều chế trong bước 4, imidazol (0,035 g, 0,519 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,064 mL, 0,519 mmol) được trộn trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,055 g, 60,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 17,0, 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,84 (d, J = 10,3 Hz, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,64 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 529,6 (M^+ +1).

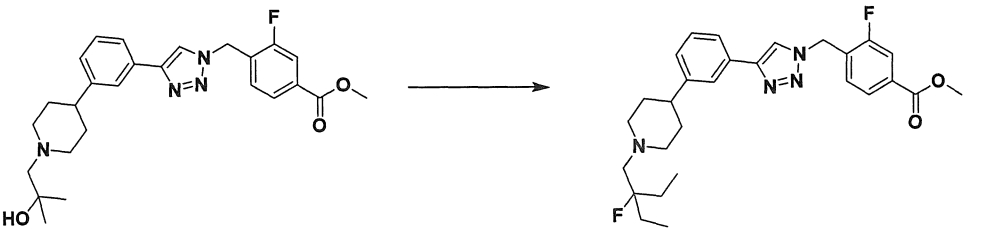
Ví dụ 252: Tổng hợp hợp chất 4350, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 3-flo-4-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,464 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 251, 2,2-dietyloxylan (0,465 g, 4,641 mmol) và kali cacbonat (0,128 g, 0,928 mmol) được trộn trong etanol (10 mL), đun nóng ở 110°C trong 20 giờ bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng, và kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat, 0,110 g, 47,9%, dầu màu vàng).

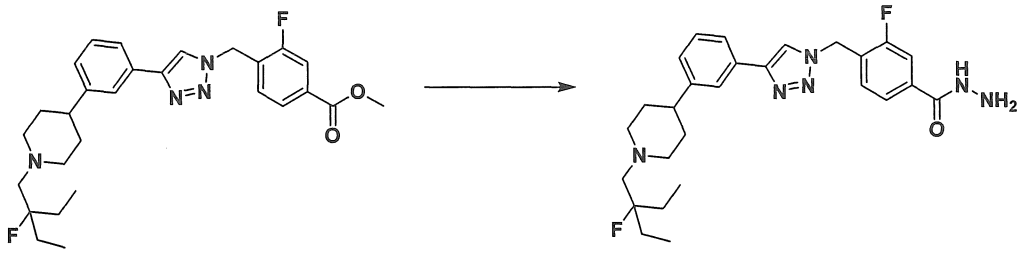
[Bước 2] Tổng hợp metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-hydroxybutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (0,110 g, 0,222 mmol) được điều chế trong bước 1 và dietylaminosulfua triflorua (0,032 mL, 0,245 mmol) được hòa tan trong diclometan (20

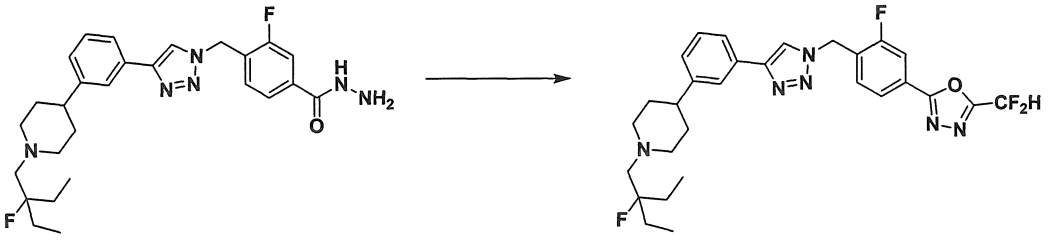
mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (0,080 g, 72,4%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)-3-flobenzohydrazit



Metyl 4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (0,080 g, 0,161 mmol) được điều chế trong bước 2 và hydrazin monohydrat (0,078 mL, 1,611 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL) ở 90°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzohydrazit, 0,070 g, 87,5%, chất rắn màu trắng).

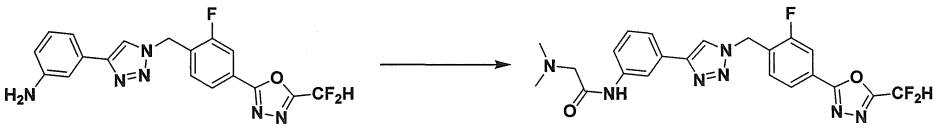
[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4350



4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flobenzohydrazit (0,081 g, 0,163 mmol) được điều chế trong bước 3, imidazol (0,033 g, 0,489 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,061 mL, 0,489 mmol) được trộn trong diclometan (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-(2-etyl-2-flobutyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol(0,060 g, 66,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,50 (d, J = 24,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,80 (d, J = 32,7 Hz, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 557,6 (M^+ +1).

Ví dụ 254: Tổng hợp hợp chất 4352, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)axetamit



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,080 g, 0,207 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 232, dimetylglyxin (0,026 g, 0,248 mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,236 g, 0,621 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,072 mL, 0,414 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến

10%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)axetamit (0,015 g, 15,4%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,09 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,61 (dddd, J = 8,3, 4,5, 2,4, 1,1 Hz, 3H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,45 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 472,5 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 75 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4352, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin và chất phản ứng của bảng 74.

【Bảng 74】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
255	4353	Axit 2-(dimetylamino)-2-metylpropanoic	5

【Bảng 75】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
255	4353	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-(dimetylamino)-2-metylpropanamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,29 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 500,5 (M^+ + H).

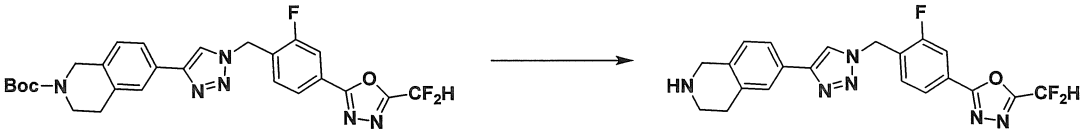
Ví dụ 256: Tổng hợp hợp chất 4358, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



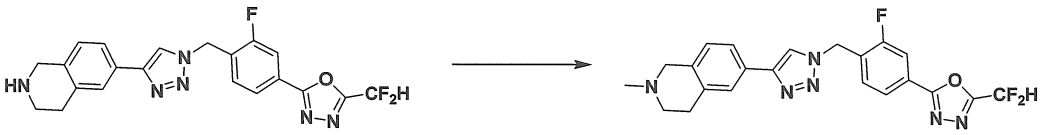
2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,300 g, 1,114 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, tert-butyl 6-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,344 g, 1,337 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 150, natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,111 mL, 0,111 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,022 mL, 0,011 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và cô đặc để thu được tert-butyl 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,450 g, 76,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,450 g, 0,855 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,196 mL, 2,564 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,350 g, 96,0%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4358



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,164 mmol) được điều chế trong bước 2, formaldehyt (0,010 g, 0,328 mmol), axit axetic (0,010 mL, 0,181 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,070 g, 0,328 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,033 g, 45,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 6,2, 4,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 77 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4358, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 76.

【Bảng 76】

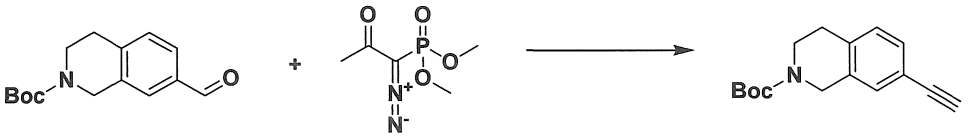
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
257	4359	Axetandehyt	38
258	4360	Propan-2-on	50
259	4361	Xyclobutanon	49
260	4362	Oxetan-3-on	51

【Bảng 77】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
257	4359	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (dd, *J* = 6,4, 4,6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (dt, *J* = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,69 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,30-1,22 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 455,5 (M^+ +1).
258	4360	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (dd, *J* = 6,3, 4,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,00 (dd, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 3H), 2,91-2,79 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 469,3 (M^+ +1).
259	4361	2-(4-((4-(2-xyclobutyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, *J* = 6,5, 4,6 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 481,6 (M^+ +1).
260	4362	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98-7,90 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 483,15 (M^+ +1).

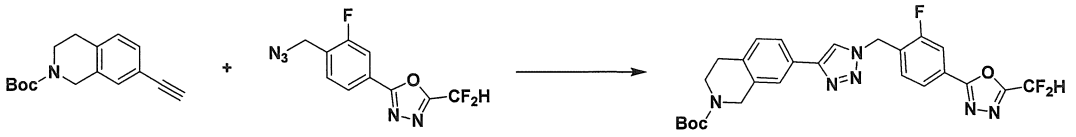
Ví dụ 261: Tổng hợp hợp chất 4363, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



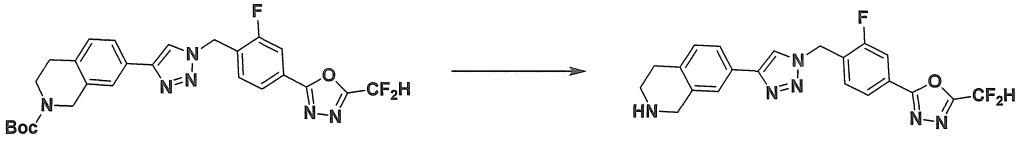
Tert-butyl 7-formyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,500 g, 1,913 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,441 g, 2,296 mmol) và kali cacbonat (0,529 g, 3,827 mmol) được hòa tan trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat, 0,450 g, 91,4%, chất rắn màu trắng).

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 7-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



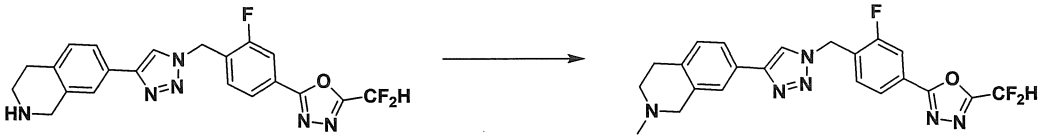
2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 1,857 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,574 g, 2,229 mmol) được điều chế trong bước 1, natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,186 mL, 0,186 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,037 mL, 0,019 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và cô đặc để thu được tert-butyl 7-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,580 g, 59,3%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 7-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,400 g, 0,760 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,175 mL, 2,279 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,320 g, 98,8%, dầu màu vàng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4363



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,164 mmol) được điều chế trong bước 3, formaldehyt (0,006 g, 0,197 mmol), axit axetic (0,010 mL, 0,181 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,070 g, 0,328 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,026 g, 36,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, J = 6,6, 4,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 3,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 79 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4363, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 78.

【Bảng 78】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
262	4364	Axetandehyt	50
263	4365	Propan-2-on	50
264	4366	Xyclobutanon	52
265	4367	Oxetan-3-on	61

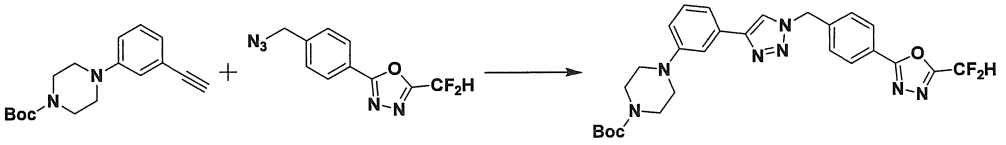
【Bảng 79】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
262	4364	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-etyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 13,8, 6,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 3,79-3,64 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 455,3 (M^+ +1).
263	4365	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94-7,88 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 10,8, 3,0 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 3,77 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,00-2,89 (m, 3H), 2,80 (dd, J

		= 14,4, 8,4 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 469,5 (M^+ +1).
264	4366	2-(4-((4-(2-xyclobutyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dt, J = 3,8, 1,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 3,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 481,6 (M^+ +1).
265	4367	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,72 (s, 2H), 4,82-4,71 (m, 4H), 3,73 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,97 (dd, J = 13,7; 7,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 483,4 (M^+ +1).

Ví dụ 266: Tổng hợp hợp chất 4368, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

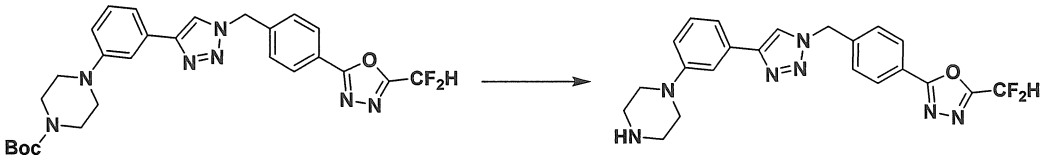
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,300 g, 1,194 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1 và tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,342 g, 1,194 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 117 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,119 mL, 0,119 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,024 mL, 0,012 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử

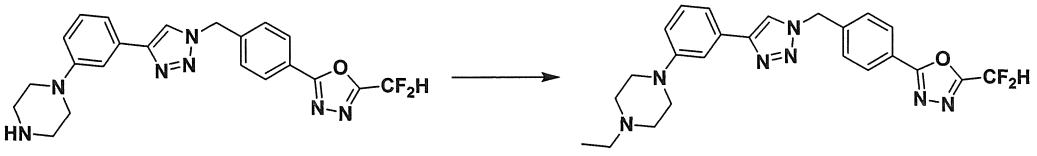
nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,430 g, 67,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp (2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,558 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (1,282 mL, 16,742 mmol) được hòa tan trong diclometan (3,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl))-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,310 g, 100,7%, dầu màu vàng nhạt).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4368



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,114 mmol) được điều chế trong bước 2 và axetaldehyt (0,015 g, 0,342 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,121 g, 0,570 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 65,9%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,30 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 2,73 – 2,66 (m, 4H), 2,54 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 466,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 81 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4368, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 80.

【Bảng 80】

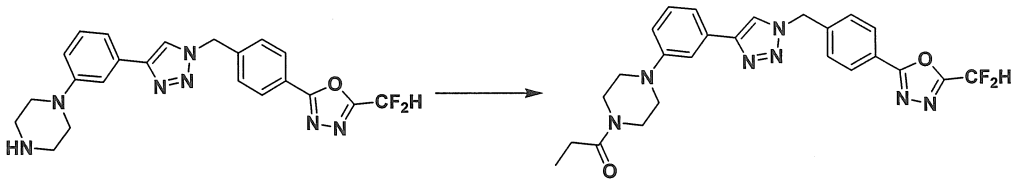
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
267	4369	Propionaldehyt	67
268	4370	Oxetan-3-on	67
269	4371	Xyclobutanon	69

【Bảng 81】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
267	4369	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-propylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 4H), 2,75 – 2,68 (m, 4H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 480,3 (M^+ +1).
268	4370	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H),

		7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 2,59 – 2,52 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 494,3 (M^+ +1).
269	4371	2-(4-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 5H), 2,87 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 4H), 2,12 (s, 2H), 1,98 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 9,6, 5,3Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 492,2 (M^+ +1).

Ví dụ 270: Tổng hợp hợp chất 4372, 1-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)propan-1-on

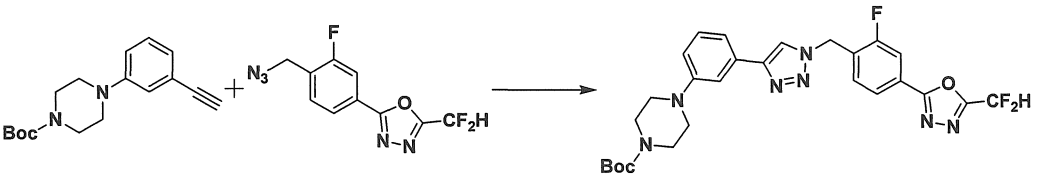


2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,114 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 266, và propionyl clorua (0,032 g, 0,342 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,079 mL, 0,570 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 1-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)propan-1-on (0,034 g, 60,4%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,75 (dt, J = 17,5, 5,3 Hz, 4H), 3,30 – 3,20 (m, 4H), 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 494,3 (M^+ +1).

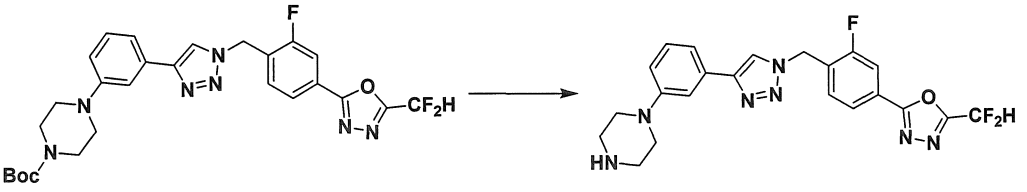
Ví dụ 271: Tổng hợp hợp chất 4373, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,300 g, 1,114 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 và tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,319 g, 1,114 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 117 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (1,00 M dung dịch, 0,111 mL, 0,111 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,022 mL, 0,011 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,470 g, 75,9%) ở dạng rắn màu trắng.

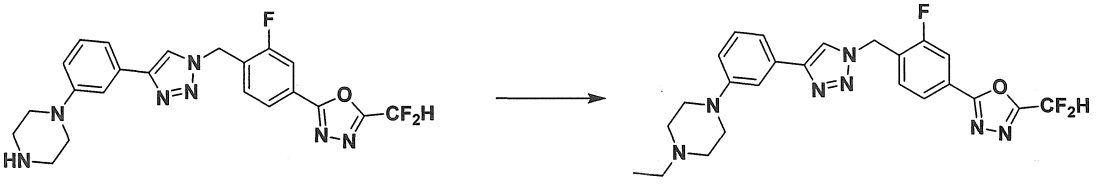
[Bước 2] Tổng hợp (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,540 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (1,241 mL, 16,200 mmol) trong diclometan (3,5 mL) ở

nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,310 g, 100,8%, dầu màu vàng nhạt).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4373



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,110 mmol) được điều chế trong bước 2 và axetaldehyt (0,015 g, 0,329 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,116 g, 0,549 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,036 g, 67,8%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,00 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,35 (d, J = 3,8 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,66 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 484,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 83 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4373, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 82.

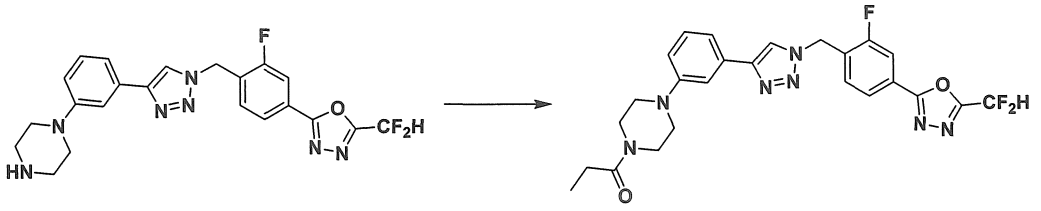
【Bảng 82】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
272	4374	Propionaldehyt	75
273	4375	Oxetan-3-on	76
274	4376	Xyclobutanon	66

【Bảng 83】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
272	4374	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(4-propylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,30 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 2,78 – 2,71 (m, 4H), 2,52 – 2,44 (m, 2H), 1,63 (dq, J = 15,0, 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 498,3 (M^+ +1).
273	4375	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,71 – 4,63 (m, 2H), 3,59 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 4H), 2,60 – 2,53 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 512,1 (M^+ +1).
274	4376	2-(4-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 4H), 2,87 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 4H), 2,13 (dt, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 510,3 (M^+ +1).

Ví dụ 275: Tổng hợp hợp chất 4377, 1-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)propan-1-on

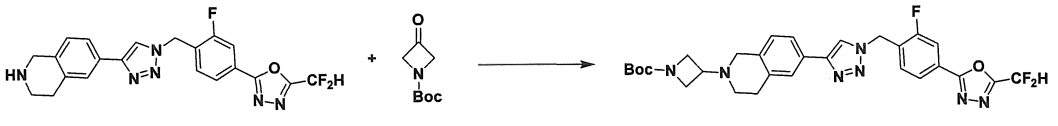


2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,110 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 271, và propionyl clorua (0,030 g, 0,329 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,077 mL, 0,549 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 1-(4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-yl)propan-1-on (0,032 g, 57,0 %) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,75 (dt, J = 17,5, 5,3 Hz, 4H), 3,26 (dt, J = 18,6, 5,4 Hz, 4H), 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 512,3 (M^+ +1).

Ví dụ 276: Tổng hợp hợp chất 4392, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-(1-etylazetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)azetidin-1-carboxylat



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 0,469 mmol) được điều chế trong bước 2 của

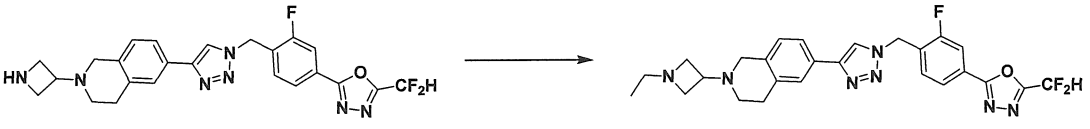
ví dụ 256, tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,096 g, 0,563 mmol), axit axetic (0,030 mL, 0,516 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,199 g, 0,938 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,150 g, 55,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(4-((4-(2-(azetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 3-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,258 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,059 mL, 0,774 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(2-(azetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,120 g, 96,6%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4392



2-(4-((4-(2-(azetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,104 mmol) được điều chế trong bước 2, axetaldehyt (0,006 g, 0,208 mmol) và axit axetic (0,007 mL, 0,114 mmol)) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,044 g, 0,208 mmol) được thêm vào và khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-(1-etylazetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,031 g, 58,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,74 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,38 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,82 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,19-1,06 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 510,6 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 85 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4392, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(2-(azetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 84.

【Bảng 84】

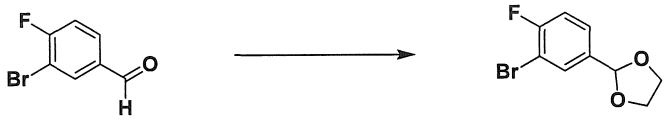
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
277	4393	Propan-2-on	53
278	4394	Xyclobutanon	37
279	4395	Oxetan-3-on	55

【Bảng 85】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
277	4393	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(1-isopropylazetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dt, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 524,6 (M^+ +1).
278	4394	2-(4-((4-(2-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,74 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,36-3,22 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,87-1,62 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 536,5 (M^+ +1).
279	4395	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,89 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 5,73 (s, 2H), 4,71 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,62-4,53 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 538,4 (M^+ +1).

Ví dụ 280: Tổng hợp hợp chất 4396, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

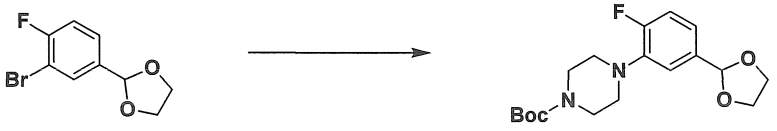
[Bước 1] Tổng hợp 2-(3-bromo-4-flophenyl)-1,3-dioxolan



Hòa tan 3-bromo-4-flobenzaldehyt (10,500 g, 51,722 mmol), PTSA (0,098 g, 0,517 mmol) và etylen glycol (3,471 mL, 62,066 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng,

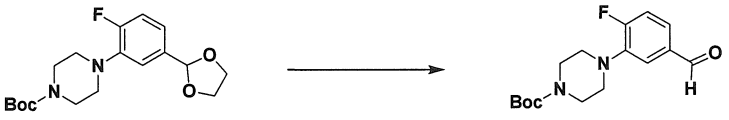
sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 2-(3-bromo-4-flophenyl)-1,3-dioxolan (10,420 g, 81,5%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



2-(3-bromo-4-flophenyl)-1,3-dioxolan (5,000 g, 20,238 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,146 g, 22,262 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,185 g, 0,202 mmol), rac-BINAP (0,252 g, 0,405 mmol) và NaOBut (3,890 g, 40,476 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,450 g, 48,4%) ở dạng dầu màu vàng.

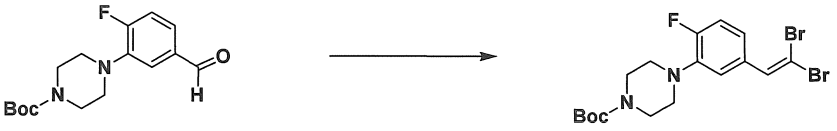
[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-5-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,450 g, 9,790 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 29,369 mL, 29,369 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực

hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(2-flo-5-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2.600 g, 86,1%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-flo-5-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2,600 g, 8,432 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (5,593 g, 16,864 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (8,846 g, 33,728 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong hai giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl) piperazin-1-carboxylat (3.300 g, 84,3%) ở dạng dầu màu vàng.

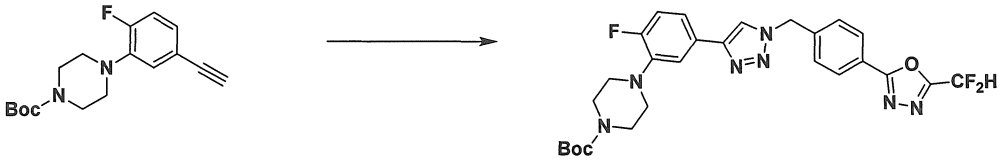
[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(5-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3.300 g, 7.109 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8, 9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (4,253 mL, 28,438 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất

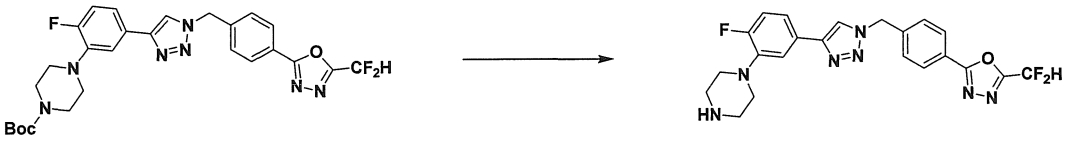
giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(5-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,550 g, 25,4%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,275 g, 0,904 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,272 g, 1,084 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,009 mmol) và natri ascorbat (0,018 g, 0,090 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,480 g, 95,6%) dạng rắn màu trắng.

[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 4396



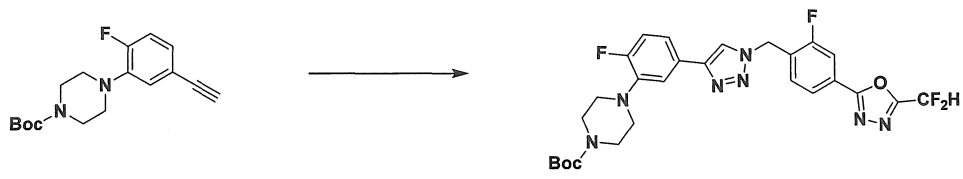
Tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,480 g, 0,864 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (0,662 mL, 8,640 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa,

khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,330 g, 83,9%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (p, J = 9,4 Hz, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,05 – 6,70 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,17 (s, 8H); LRMS (ES) m/z 456,3 (M^+ +1).

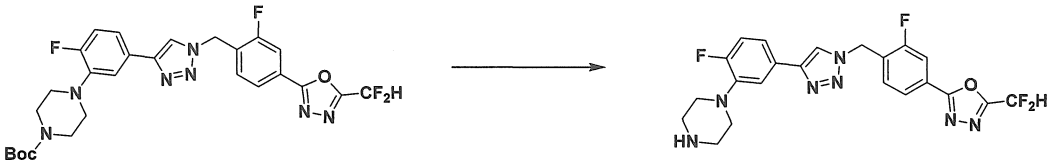
Ví dụ 281: Tổng hợp hợp chất 4397, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,275 g, 0,904 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 280, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,292 g, 1,084 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,009 mmol) và natri ascorbat (0,018 g, 0,090 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,480 g, 92,6%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4397

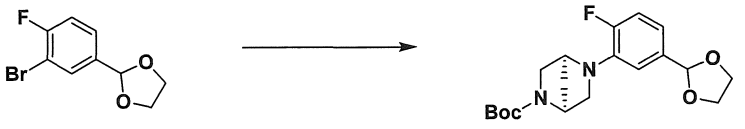


Hòa tan tert-butyl 4-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,480 g, 0,837 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,641 mL, 8,369 mmol) trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,350 g, 88,3%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 – 7,73 (m, 3H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,6, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,68 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,17 – 2,90 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 474,4 (M^+ +1).

Ví dụ 282: Tổng hợp hợp chất 4398, 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

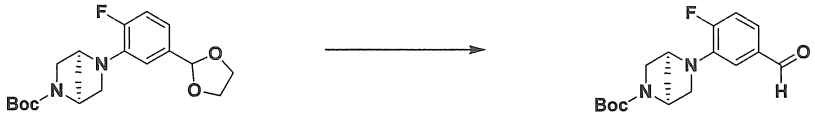
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



2-(3-bromo-4-flophenyl)-1,3-dioxolan (5,000 g, 20,238 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 280, tert-butyl (1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (4,414 g, 22,262 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,185 g, 0,202 mmol), rac-BINAP (0,252 g, 0,405 mmol) và NaOBut (3,890 g, 40,476 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong

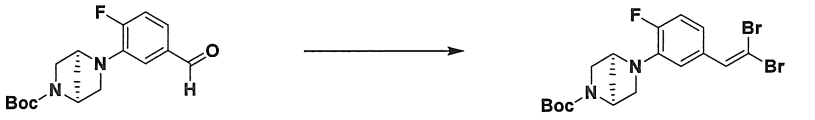
18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (3,740 g, 50,7%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(2-flo-5-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (5,450 g, 14,955 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 44,866 mL, 44,866 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(2-flo-5-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (4.200 g, 87,7%) ở dạng dầu màu vàng.

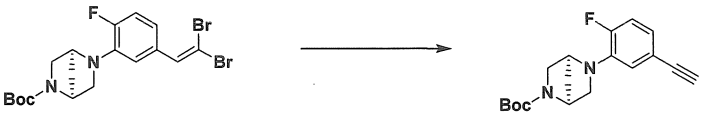
[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Hòa tan tert-butyl (1S,4S)-5-(2-flo-5-formylphenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (4,300 g, 13,422 mmol) được điều chế trong bước 2, cacbon tetrabromua (8,903 g, 26,845 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin

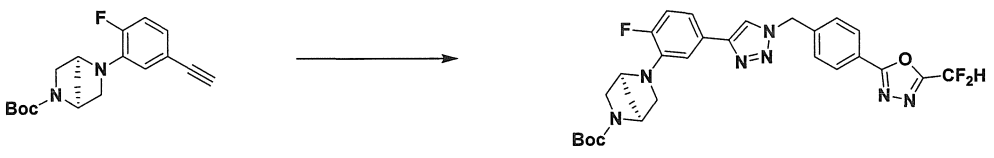
(14,082 g, 53,690 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong hai giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (2,500 g, 39,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(5-etynyl-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



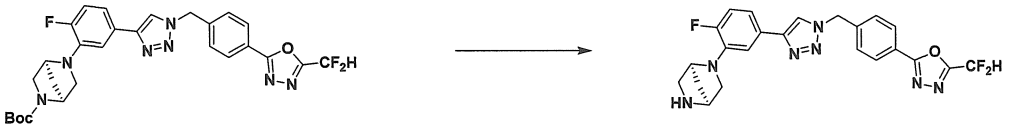
Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (2.500 g, 5.250 mmol) được điều chế trong bước 3 và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (3,141 mL, 21,000 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(5-etynyl-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,450 g, 27,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-etynyl-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,220 g, 0,695 mmol) được điều chế trong bước 4, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,210 g, 0,834 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,007 mmol) và natri ascorbat (0,014 g, 0,070 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,200 g, 50,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 6] Tổng hợp hợp chất 4398



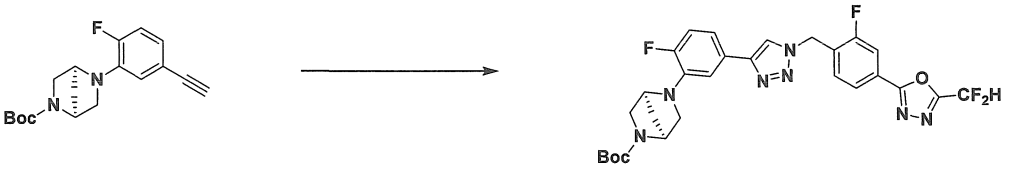
Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,200 g, 0,352 mmol) được điều chế trong bước 5 và axit trifloaxetic (0,270 mL, 3,524 mmol) được điều chế trong bước 5 được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,055 g, 33,4%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 – 7,77 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 7,07 – 6,75 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,68 (d, J = 10,2

Hz, 1H), 3,51 – 3,23 (m, 2H), 3,16 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,08 – 1,83 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 468,5 (M^+ +1).

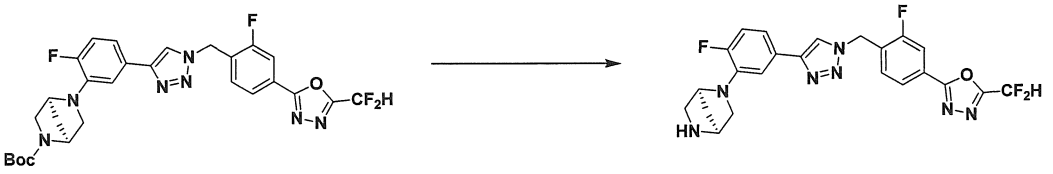
Ví dụ 283: Tổng hợp hợp chất 4399, 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-etynyl-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,220 g, 0,695 mmol) được điều chế trong bước 4 281, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,225 g, 0,834 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,007 mmol) và natri ascorbat (0,014 g, 0,070 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo [2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,200 g, 49,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4399

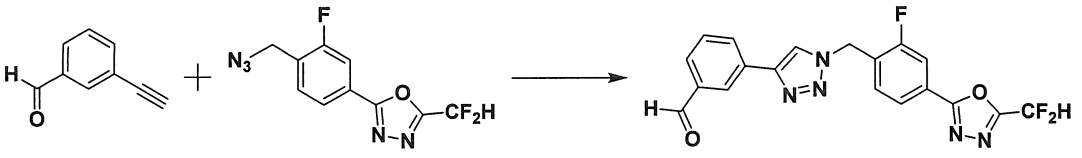


Tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,200 g, 0,342 mmol được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,262 mL, 3,416 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Đổ dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 36,2%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 – 8,03 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,04 – 6,76 (m, 3H), 5,60 (s, 2H)), 4,56 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,69 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 486,5 (M^+ +1).

Ví dụ 286: Tổng hợp hợp chất 4402, 2-(4-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

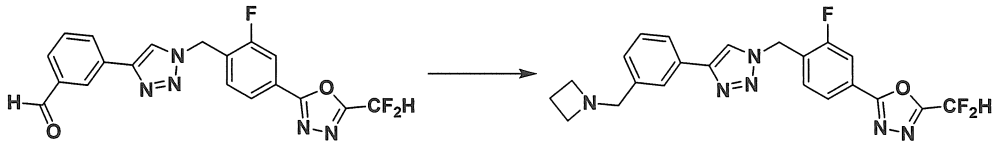
[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 1,857 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 và 3-etynylbenzaldehyt (0,242 g, 1,857 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,186 mL, 0,186 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,037 mL, 0,019 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri

clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,620 g, 83,6%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4402



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,040 g, 0,100 mmol) được điều chế trong bước 1 và azetidin (0,028 g, 0,301 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,106 g, 0,501 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,034 g, 77,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 4H), 2,16 (p, J = 7,2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 87 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4402, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 86.

【Bảng 86】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
287	4403	3-floazetidin	58
288	4404	Morpholin	83
289	4405	4,4-diflopiperidin	61
290	4406	1-metylpiperazin	70
291	4407	1-etylpiperazin	64
292	4408	1-isopropylpiperazin	56
302	4418	3,3-difloazetidin	60

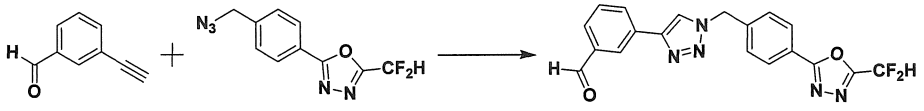
【Bảng 87】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
287	4403	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,26 – 5,19 (m, 0,5H), 5,08 (s, 0,5H), 3,76 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 459,5 (M^+ +1).
288	4404	4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,76 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,50 (t, J = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 471,5 (M^+ +1).
289	4405	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,10 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,61 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,01 (ddd, J = 19,5, 12,9, 5,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 505,5 (M^+ +1).
290	4406	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-

		oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,83 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55 (s, 8H), 2,31 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 484,6 (M^+ +1).
291	4407	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,82 – 2,36 (m, 10H), 1,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 498,5 (M^+ +1).
292	4408	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,63 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 512,6 (M^+ +1).
302	4418	2-(4-((4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 12,1 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 477,4 (M^+ +1).

Ví dụ 293: Tổng hợp hợp chất 4409, 2-(4-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

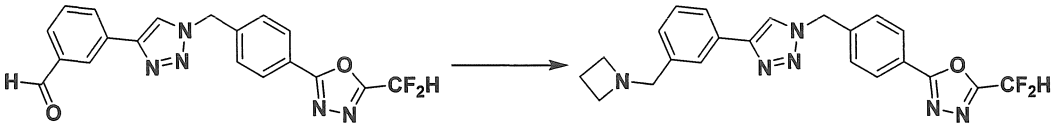
[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyldehyt



2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 1,990 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1 và 3-etynylbenzaldehyt (0,259 g, 1,990 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat

(dung dịch 1,00 M, 0,199 mL, 0,199 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,040 mL, 0,020 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,640 g, 84,3%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4409



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,050 g, 0,131 mmol) được điều chế trong bước 1 và azetidin (0,037 g, 0,393 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,139 g, 0,656 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng mức nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,037 g, 66,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,36 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 2,15 (p, J = 7,2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 423,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 89 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4409, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-

(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 88.

【Bảng 88】

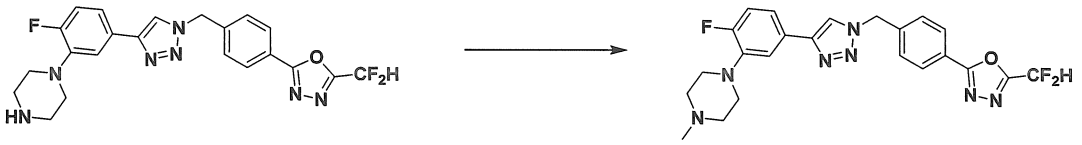
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
294	4410	3-floazetidin	60
295	4411	Morpholin	64
296	4412	Thiomorpholin 1,1-dioxit	38
297	4413	4,4-diflopiperidin	54
298	4414	1-metylpiperazin	70
299	4415	1-etylpiperazin	50
300	4416	1-isopropylpiperazin	44
301	4417	3,3-difloazetidin	53

【Bảng 89】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
294	4410	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,25 – 5,18 (m, 0,5H), 5,11 – 5,04 (m, 0,5 H), 3,76 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,37 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).
295	4411	4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,50 (t, J = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 453,5 (M^+ +1).
296	4412	4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,19 – 8,14 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,09 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,17 – 3,11 (m, 4H), 3,02 (dd, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 501,3 (M^+ +1).
297	4413	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,08 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 4H), 2,00 (tt, *J* = 13,1, 5,8 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 487,3 (M^+ +1).
298	4414	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,57 (br s, 8H), 2,32 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 466,3 (M^+ +1).
299	4415	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,71 – 2,38 (m, 10H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 480,5 (M^+ +1).
300	4416	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,73 – 2,48 (m, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 494,6 (M^+ +1).
301	4417	2-(4-((4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 12,1 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 459,4(M^+ +1).

Ví dụ 303: Tổng hợp hợp chất 4419, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,132 mmol) được điều chế trong bước 7 của ví dụ 280, formaldehyt (0,008 g, 0,263 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,145 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,056 g, 0,263 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 56,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (t, J = 9,3 Hz, 3H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 7,00 – 6,75 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 470,0 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 91 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4419, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 90.

【Bảng 90】

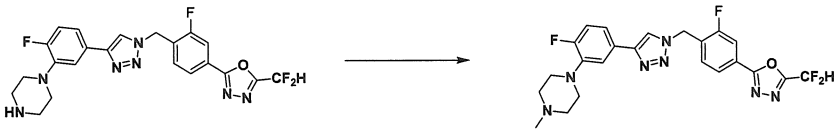
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
304	4420	Axetandehyt	53

305	4421	Propan-2-on	55
306	4422	Xyclobutanon	55

【Bảng 91】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
304	4420	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,25 (dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,75 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 5,9 Hz, 4H), 2,67 – 2,60 (m, 4H), 2,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,17 – 1,06 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 484,6 (M^+ +1).
305	4421	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 7,31 (dddd, *J* = 8,3, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,76 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,82 (dt, *J* = 17,7, 5,7 Hz, 5H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 498,55 (M^+ +1).
306	4422	2-(4-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (td, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 3H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 7,00 – 6,76 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,82 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,05 (qd, *J* = 9,6, 8,5, 2,7 Hz, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,79 – 1,62 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 510,2 (M^+ +1).

Ví dụ 307: Tổng hợp hợp chất 4424, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,127 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 28 1, formaldehyt (0,008 g, 0,253 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,139 mmol) được

hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,054 g, 0,253 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,043 g, 69,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (q, J = 8,2, 7,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,99 – 6,75 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,16 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 488,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 93 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4424, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 92.

【Bảng 92】

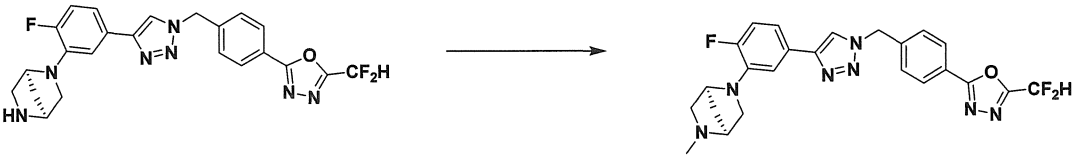
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
308	4425	Propan-2-on	69
309	4426	Xyclobutanon	67
310	4427	Oxetan-3-on	66

【Bảng 93】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
308	4425	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,28 (dq, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J =

		7,7, 4,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,18 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,74 (dt, J = 9,7, 5,6 Hz, 5H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 516,1 (M^+ +1).
309	4426	2-(4-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,76 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,81 (p, J = 7,9, 7,2 Hz, 1H), 2,52 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,55 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 528,1 (M^+ +1).
310	4427	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,65 (dt, J = 14,7, 6,4 Hz, 4H), 3,56 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,51 (t, J = 4,8 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 530,4 (M^+ +1).

Ví dụ 311: Tổng hợp hợp chất 4429, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

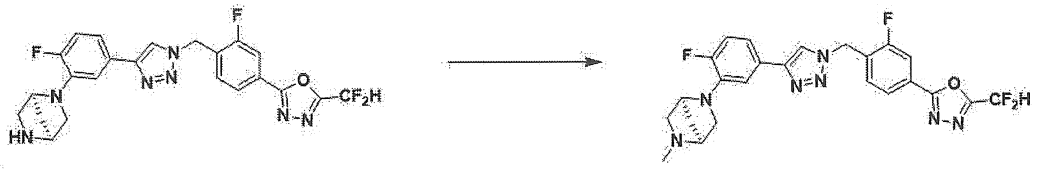


2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,107 mmol) được điều chế trong bước 6 của ví dụ 282, formaldehyt (0,006 g, 0,214 mmol) và axit axetic (0,007 mL, 0,118 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,045 g, 0,214 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-flo-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-

diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol(0,033 g, 64,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 – 8,05 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,06 – 6,76 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 3,0, 1,6 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10 (dt, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 482,1 (M^+ +1).

Ví dụ 312: Tổng hợp hợp chất 4430, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-flo-3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

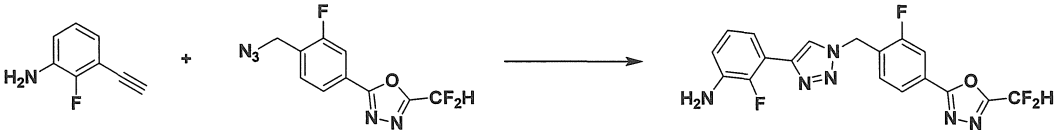


2-(4-((4-(3-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,128 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 283, paraformaldehyt (0,008 g, 0,257 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,141 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,054 g, 0,257 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 40,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 – 7,78 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,05 – 6,76 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (q, J = 1,9, 1,5 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 500,4 (M^+ +1).

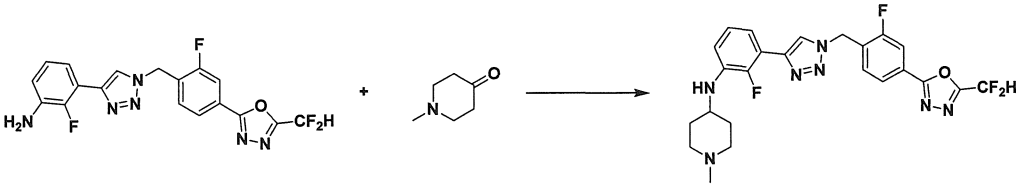
Ví dụ 313: Tổng hợp hợp chất 4431, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-amin

[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-floanilin



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,300 g, 1,114 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, 3-etynyl-2-floanilin (0,181 g, 1,337 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,111 mL, 0,111 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,022 mL, 0,011 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-floanilin (0,410 g, 91,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4431



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-floanilin (0,070 g, 0,173 mmol) được điều chế trong bước 1, 1-metylpiperidin-4-on (0,039 g, 0,346 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,073 g, 0,346 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro

cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-amin (0,039 g, 44,9%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 14,2, 6,2 Hz, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,94 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,68 (dd, J = 20,5, 10,0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 502,6 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 95 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4431, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-floanilin và chất phản ứng của bảng 94.

【Bảng 94】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
314	4432	1-isopropylpiperidin-4-on	28
315	4433	1-axetylpiperidin-4-on	33
316	4434	1-propylpiperidin-4-on	39

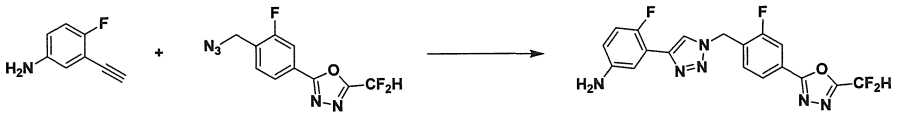
【Bảng 95】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
314	4432	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-1-isopropylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 14,6, 6,6 Hz, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,27 (d, J =

		6,4 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 530,46 (M^+ +1).
315	4433	1-(4-((3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)amino)piperidin-1-yl)etan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,62 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,51 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,84 (ddd, *J* = 26,6, 12,6, 6,3 Hz, 3H), 3,64-3,47 (m, 1H), 3,22 (dd, *J* = 18,2, 6,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 14,9, 7,8 Hz, 1H), 2,50 (dt, *J* = 9,8, 6,4 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 1,51-1,35 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 530,34 (M^+ +1).
316	4434	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-1-propylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 15,2, 7,3 Hz, 1,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,49 (d, *J* = 52,9 Hz, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,76 (d, *J* = 54,1 Hz, 4H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 530,6 (M^+ +1).

Ví dụ 317: Tổng hợp hợp chất 4435, N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-amin

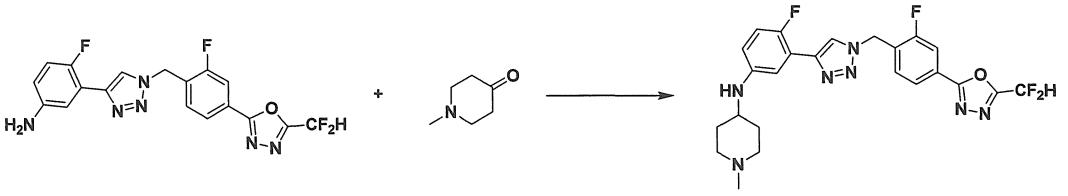
[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-floanilin



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,300 g, 1,114 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, 3-etynyl-4-floanilin (0,181 g, 1,337 mmol), natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,111 mL, 0,111 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,022 mL, 0,011 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl

axetat/hexan = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-floanilin (0,410 g, 91,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4435



3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-floanilin (0,050 g, 0,124 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó 1-metylpiperidin-4-on (0,017 g, 0,148 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-amin (0,029 g, 46,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,54 (dd, J = 8,8, 4,0, 3,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,93 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 2,28 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,15 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 1,61 (dd, J = 20,4, 10,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 502,45 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 97 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4435, ngoại trừ việc sử dụng 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-floanilin và chất phản ứng của bảng 96.

【Bảng 96】

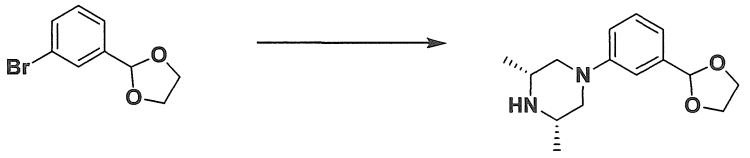
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
318	4436	1-isopropylpiperidin-4-on	59
319	4437	1-axetylpiperidin-4-on	47
320	4438	1-propylpiperidin-4-on	58

【Bảng 97】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
318	4436	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)-1-isopropylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 6,99-6,91 (m, 1,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,54 (dd, *J* = 8,8, 4,0, 3,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,41 (td, *J* = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 3,04-2,85 (m, 3H), 2,44 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,14 (t, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,63 (dd, *J* = 20,7, 10,0 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 530,40 (M^+ +1).
319	4437	1-(4-((3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)amino)piperidin-1-yl)etan-1-on ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 5,8, 2,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,66-6,57 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,52 (dd, *J* = 13,6, 1,7 Hz, 1H), 3,94-3,73 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 14,0, 11,6, 2,8 Hz, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H)), 2,51 (dt, *J* = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 3,9 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 530,09 (M^+ +1).
320	4438	N-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)-1-propylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,2H), 7,00-6,90 (m, 1,5H), 6,81 (s, 0,3H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,13 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,59 (td, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 4H), 0,98-0,90 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 530,40 (M^+ +1).

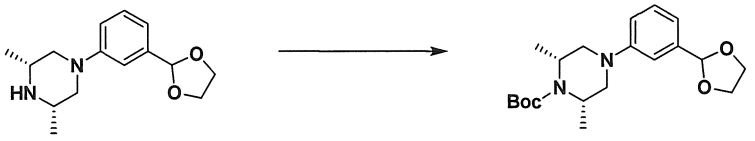
Ví dụ 321: Tổng hợp hợp chất 4439, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp (3R,5S)-1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-3,5-dimetylpiperazin



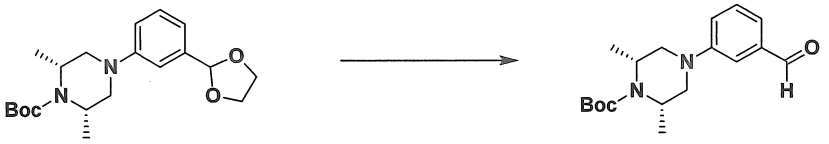
2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolan (1,500 g, 6,548 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 218, (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin (0,748 g, 6,548 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,060 g, 0,065 mmol), rac-BINAP (0,082 g, 0,131 mmol) và NaONhưng (1,259 g, 13,096 mmol) được hòa tan trong toluen (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được (3R,5S)-1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-3,5-dimetylpiperazin (1,260 g, 73,3%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



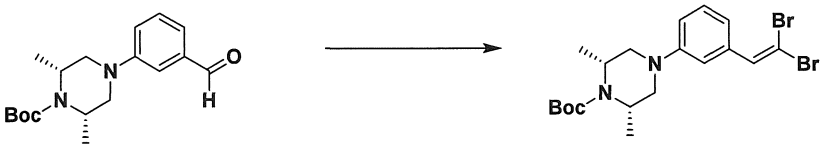
Hòa tan (3R,5S)-1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-3,5-dimetylpiperazin (2,440 g, 9,301 mmol) được điều chế trong bước 1, di-tert-butyl dicacbonat (2,564 mL, 11,161 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,944 mL, 11,161 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (3,550 g, 105,3%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (3,550 g, 9,794 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 29,382 mL, 29,382 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-formylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (2,160 g, 69,3%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-formylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (2,160 g, 6,783 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (4,499 g, 13,567 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (7,117 g, 27,134 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong hai giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-

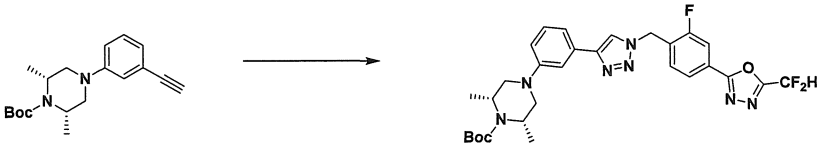
4-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat(2,541 g, 79,0%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(2,2-dibromovinyl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (2,541 g, 5,358 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (3,205 mL, 21,432 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,475 g, 28,2%) ở dạng dầu màu vàng.

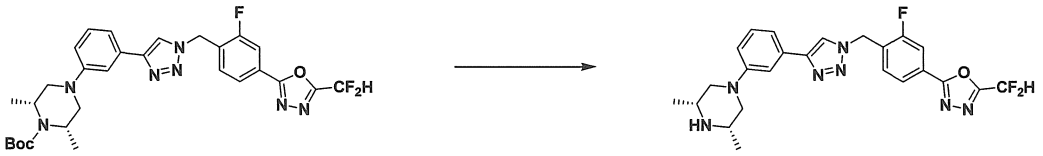
[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,250 g, 0,795 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,257 g, 0,954 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,008 mmol) và natri ascorbat (0,016 g, 0,080 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu

được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,300 g, 64,7%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 4439

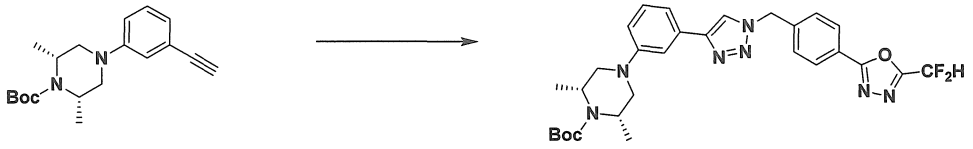


Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,514 mmol) được điều chế trong bước 5 và axit trifloaxetic (0,394 mL, 5,140 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,180 g, 72,4%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,78 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,74 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 2,61 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 7H); LRMS (ES) m/z 484,5 (M^+ +1).

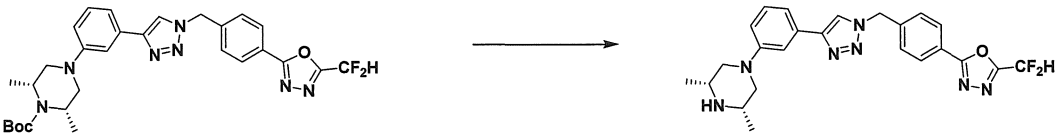
Ví dụ 322: Tổng hợp hợp chất 4440, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,250 g, 0,795 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 321, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,240 g, 0,954 mmol) được điều chế trong bước tổng hợp 1 của hợp chất 1, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,008 mmol) và natri ascorbat (0,016 g, 0,080 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,290 g, 64,5%) ở dạng rắn màu trắng.

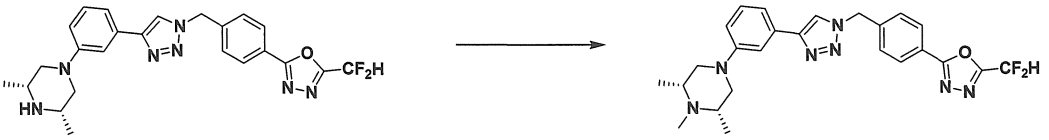
[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4440



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,530 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,406 mL, 5,304 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,165 g, 66,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,13 – 6,76 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,12 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 466,6 (M^+ +1).

Ví dụ 323: Tổng hợp hợp chất 4441, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,172 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 322, formaldehyt (0,010 g, 0,344 mmol) và axit axetic (0,011 mL, 0,189 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,073 g, 0,344 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,043 g, 52,2 %) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 8,06 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 – 6,75 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 2,67 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 480,6 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 99 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4441, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 98.

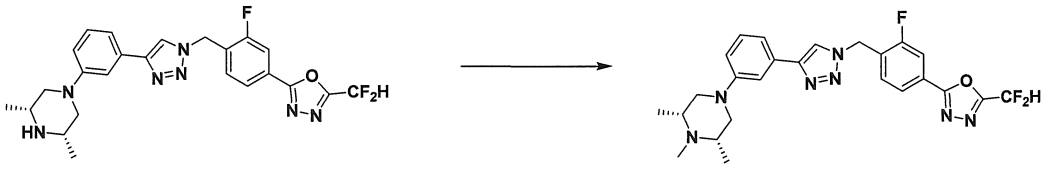
【Bảng 98】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
324	4442	Axetandehyt	48

【Bảng 99】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
324	4442	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 – 6,76 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,02 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (qd, *J* = 6,5, 3,5 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 494,1 (M^+ +1).

Ví dụ 325: Tổng hợp hợp chất 4443, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,165 mmol) được điều chế trong bước 7 của ví dụ 321, formaldehyt (0,010 g, 0,331 mmol) và axit axetic (0,010 mL, 0,182 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,070 g, 0,331 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-

yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 30,4%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 1H)), 7,07 – 6,75 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 2,73 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 498,1 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 101 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4443, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 100.

【Bảng 100】

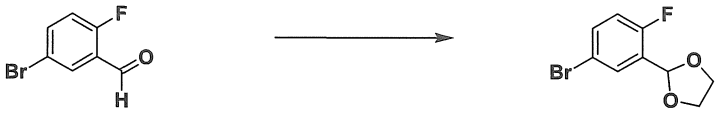
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
326	4444	Axetandehyt	30

【Bảng 101】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
326	4444	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,57 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (ddd, J = 15,6, 7,3, 4,1 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 512,2 (M^+ +1).

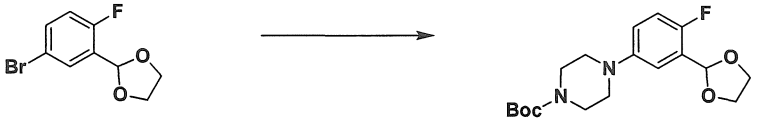
Ví dụ 329: Tổng hợp hợp chất 4450, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo–5-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(5-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan



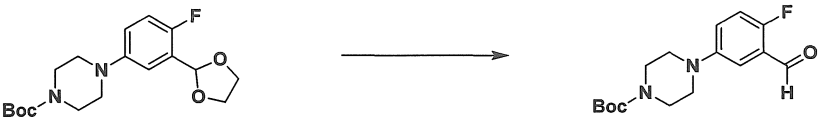
Hòa tan 5-bromo-2-flobenzaldehyt (5,000 g, 24,629 mmol), axit p-toluensulfonic (0,047 g, 0,246 mmol) và etylen glycol (7,302 g, 29,555 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(5-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (6,000 g, 98,6%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



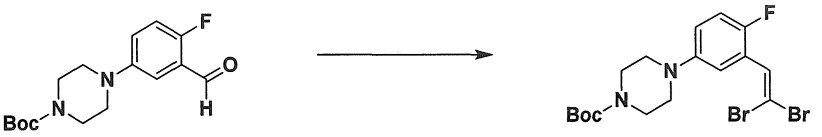
2-(5-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (5,000 g, 20,238 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,770 g, 20,238 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,185 g, 0,202 mmol), rac-BINAP (0,252 g, 0,405 mmol) và NaOBut (3,890 g, 40,476 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (6,950 g, 97,4%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat



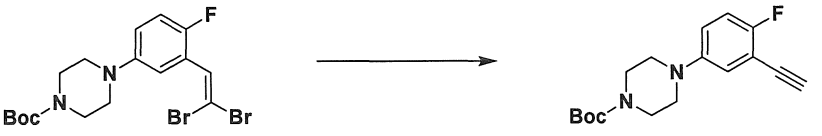
Tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (6,950 g, 19,721 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 59,164 mL, 59,164 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2.400 g, 39,5%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



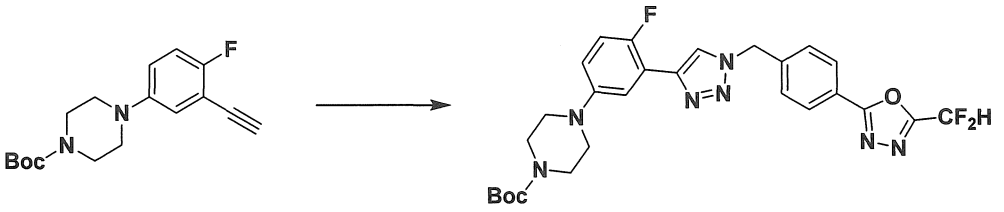
Tert-butyl 4-(4-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2,400 g, 7,783 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (5,162 g, 15,567 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (8,166 g, 31,133 mmol)) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-4-flophenyl) piperazin-1-carboxylat (3,340 g, 92,4%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-etynyl-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



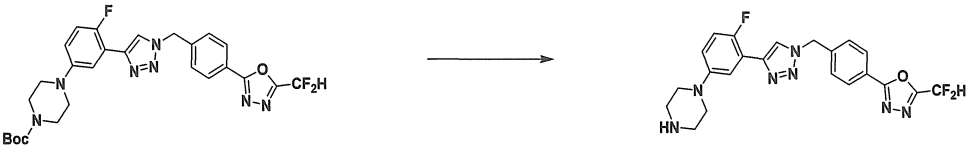
Tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,340 g, 7,196 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8, 9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (4,304 mL, 28,783 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-etynyl-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,500 g, 22,8%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(3-etynyl-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,500 g, 1,643 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,495 g, 1,971 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,004 g, 0,016 mmol) và natri ascorbat (0,033 g, 0,164 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,650 g, 69,0%) ở dạng rắn màu trắng.

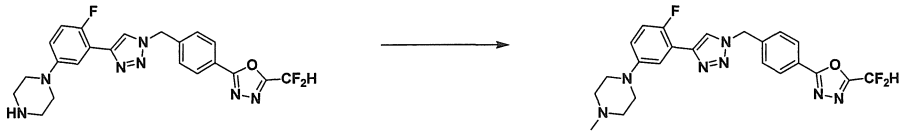
[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 4450



Tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,650 g, 1,133 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (0,868 mL, 11,333 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,530 g, 98,8%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 – 6,76 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 3,21 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,09 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 456,5 (M^+ +1).

Ví dụ 330: Tổng hợp hợp chất 4451, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,132 mmol) được điều chế trong bước 7 của ví dụ 329, formaldehyt (0,008 g, 0,263 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,145 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,056 g, 0,263 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-

(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol(0,030 g, 48,5%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,05 – 6,74 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 3,23 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,9 Hz, 4H),2,36(s,3H); LRMS (ES) m/z 470,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 103 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4451, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 102.

【Bảng 102】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
331	4452	Axetandehyt	47
332	4453	Propan-2-on	49
333	4454	Xyclobutanon	52
334	4455	Oxetan-3-on	45

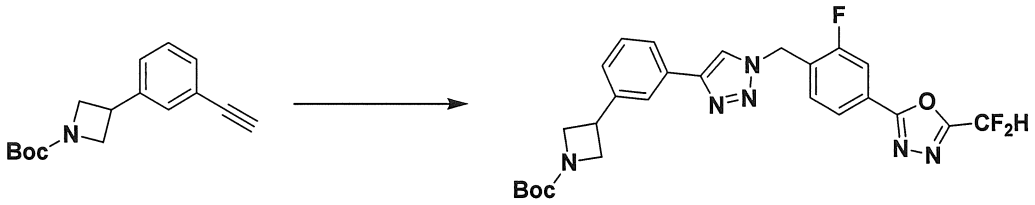
【Bảng 103】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
331	4452	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(5-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,05 – 6,74 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 4H), 2,71 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,55 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 484,6 (M^+ +1).
332	4453	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,05

		– 6,74 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 4H), 2,90 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 498,6 (M^+ +1).
333	4454	2-(4-((4-(5-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,73 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,81 (p, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 4H), 1,80 – 1,61 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 510,6 (M^+ +1).
334	4455	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,75 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 4,66 (dt, *J* = 14,7, 6,3 Hz, 4H), 3,54 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,24 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,50 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 512,6 (M^+ +1).

Ví dụ 335: Tổng hợp hợp chất 4460, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-metylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

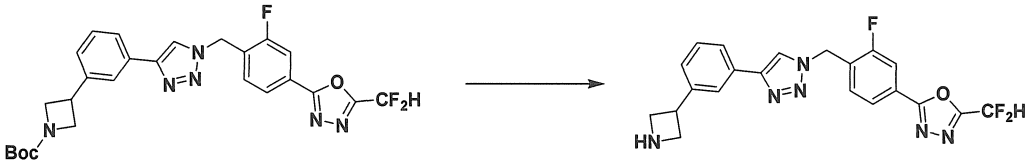
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-(3-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,130 g, 0,505 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,136 g, 0,505 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,101 mL, 0,051 mmol) và đồng sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,010 mL, 0,010 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1,5 mL)/nước (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

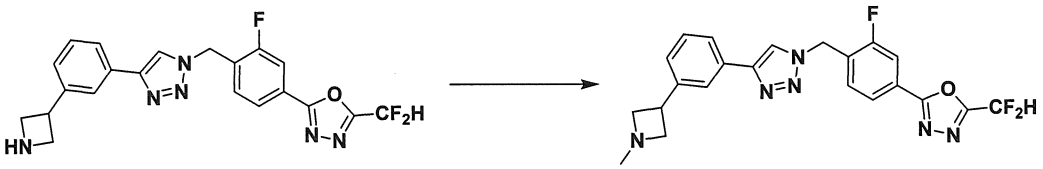
metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,221 g, 83,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,221 g, 0,420 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,321 mL, 4,197 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước 1N-natri clorua được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,180 g, 100,6%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4460



2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,141 mmol) được điều chế trong bước 2 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,021 mL, 0,281 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,089 g, 0,422 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng

và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-metylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,009 g, 14,5%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,05 (td, J = 7,8, 7,4, 1,9 Hz, 2H), 3,94 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 105 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4460, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 104.

【Bảng 104】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
336	4461	Axeton	73
337	4462	Oxetanon	66

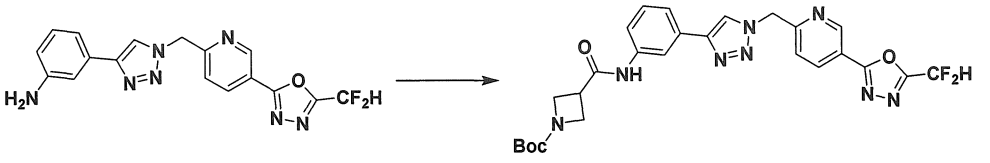
【Bảng 105】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
336	4461	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-isopropylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,83 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,24 (t, J

		= 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,02 (ddd, *J* = 8,8, 7,2, 1,9 Hz, 2H), 3,87 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,54 (td, *J* = 7,7, 6,8, 1,8 Hz, 2H), 2,81 (dq, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 469,5 (M^+ + H).
337	4462	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,82 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,77 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (dd, *J* = 6,8, 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,77 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 483,5 (M^+ + H).

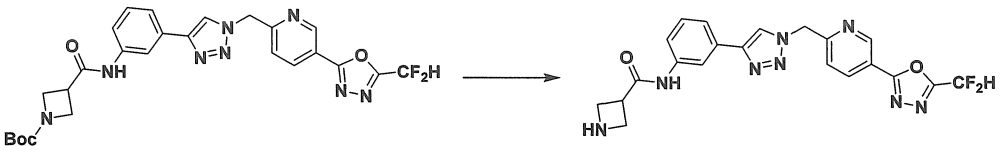
Ví dụ 338: Tổng hợp hợp chất 4463, N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit

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



3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)anilin (0,245 g, 0,663 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 36, axit 1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-carboxylic (0,147 g, 0,730 mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (0,504 g, 1,327 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,231 mL, 1,327 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,270 g, 73,7%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

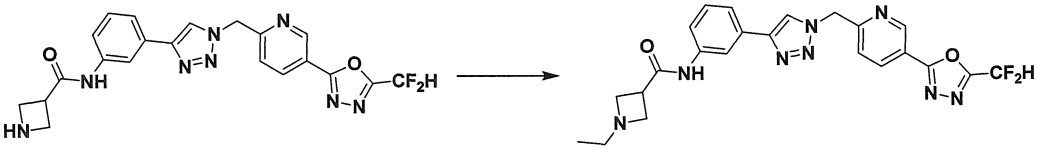
[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4463



Tert-butyl 3-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,271 mmol) được điều chế trong bước 1 được hòa tan trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axit trifloaxetic (0,624 mL, 8,144) mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và được cô đặc để thu được N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit (0,115 g, 93,6%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,39 – 4,25 (m, 4H), 3,86 (td, J = 8,8, 7,1 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 453,5 (M^+ +1).

Ví dụ 339: Tổng hợp hợp chất 4464, N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1-etylazetidin-3-carboxamit



N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-3-carboxamit (0,050 g, 0,111 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 338 và axetaldehyt (0,010 g, 0,221 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,117 g, 0,553 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1-etylazetidin-3-carboxamit (0,020 g, 37,7%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 2,84 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 481,6 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 107 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4464, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 106.

【Bảng 106】

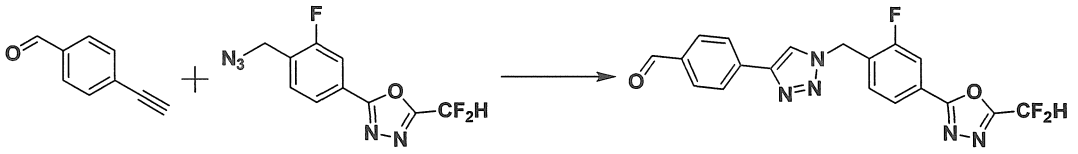
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
340	4465	Oxetan-3-on	40

【Bảng 107】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
340	4465	N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-carboxamit ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,57 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 2H), 3,88 (tt, J = 6,7, 5,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 509,5 (M^+ +1).

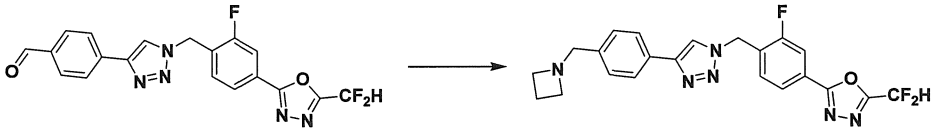
Ví dụ 341: Tổng hợp hợp chất 4466, 2-(4-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,000 g, 3,715 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 và 4-etynylbenzaldehyt (0,484 g, 3,715 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,371 mL, 0,371 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,074 mL, 0,037 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; diclometan/metanol = 100 đến 90%) và cô đặc để thu được 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (1,200 g, 80,9%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4466



4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,040 g, 0,100 mmol) được điều chế trong bước 1 và azetidin hydroclorua (0,019 g, 0,200 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,106 g, 0,501 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri triaxetoxy borohydrua (0,106 g, 0,501 mmol) được đổ vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(4-

(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 68,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 4H), 2,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 441,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 109 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4466, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 108.

【Bảng 108】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
342	4467	3-floazetidin	47
343	4468	3-floazetidin hydro clorua	46
344	4469	Oxetan-3-amin	41
345	4470	1-metylazetidin-3-amin	42
346	4471	Morpholin	48
347	4472	3-floazetidin hydro clorua	41
348	4473	1-metylpiperazin	51
349	4474	1-etylpiperazin	52
350	4475	1-isopropylpiperazin	41
351	4476	-	39
352	4477	4,4-difloxyclohexan-1-amin	28
368	4494	N,N-dimetylpiperidin-4-amin	48
392	4521	Pyrrolidin	50
393	4522	Dimetylamin	55

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
394	4523	2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan	64
466	4604	(S)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin	56
467	4605	(R)N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin	72
468	4606	(S)-3-flopyrrolidin	65
469	4607	(R)-3-flopyrrolidin	71
470	4608	-dietylamin	56
471	4609	Xyclopentanamin	66
472	4610	Piperidin	69
473	4611	4-metylpiperidin	65

【Bảng 109】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
342	4467	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 20,4, 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,23 (t, J = 4,6 Hz, 0,5H), 5,09 (s, 0,5H), 3,74 (s, 2H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 459,2 (M^+ +1).
343	4468	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl) xyclobutanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 1,94 – 1,64 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 455,2 (M^+ +1).
344	4469	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H);

		LRMS (ES) m/z 457,3 (M^+ +1).
345	4470	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-1-metylazetidin-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 – 7,09 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,87 – 3,66 (m, 5H), 2,88 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 470,5 (M^+ +1).
346	4471	4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,75 – 3,68 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,49 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 471,2 (M^+ +1).
347	4472	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 2,05 – 1,93 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 505,2 (M^+ +1).
348	4473	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 53,9 Hz, 8H), 2,31 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 484,1 (M^+ +1).
349	4474	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,75 – 2,37 (m, 10H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 498,3 (M^+ +1).
350	4475	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,78 – 2,47 (m, 9H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 512,1 (M^+

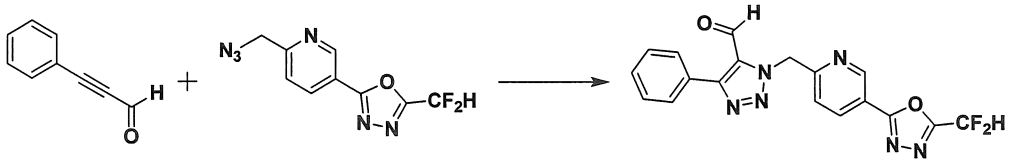
		+1).
351	4476	(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl) metanol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,65 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 402,4 (M^+ +1).
352	4477	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-4,4-difloxyclohexan-1-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,43 (s, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 2H), 7,82 (d, = 8,32 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,65 – 2,69 (m, 1H), 2,17 – 1,99 (m, 4H), 1,95 – 1,95 (m, 2H), 1,61 – 1,52 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 519,5 (M^+ +1).
368	4494	1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N,N-dimetylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,06 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,56 (qd, *J* = 12,3, 3,8 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 512,3 (M^+ +1).
392	4521	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 4H), 1,90 – 1,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 455,3 (M^+ +1).
393	4522	1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 429,4 (M^+ +1).
394	4523	6-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,09 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,47 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 483,5 (M^+ +1).
466	4604	(S)-1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-

		1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 3H), 8,02 – 7,93 (m, 6H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 6H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 6H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 6H), 3,68 (dd, *J* = 32,5, 12,9 Hz, 7H), 3,33 (dt, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 75H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 15,7, 9,0 Hz, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 2,13 – 1,96 (m, 1H), 2,10 – 1,77 (m, 7H), 1,85 – 1,69 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 498,34 (M^+ +1).
467	4605	(R)-1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N,N-dimetylpyrrolidin-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,7, 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,87 (s, 74H), 4,60 (s, 1H), 3,77 – 3,48 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 14,0, 8,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 23,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,76 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 498,34 (M^+ +1).
468	4606	(S)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,31 – 5,08 (m, *J* = 55,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 29,6, 12,8 Hz, 2H), 2,99 – 2,82 (m, 2H), 2,72 (dd, *J* = 30,7, 11,8, 5,1 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 15,1, 8,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 1H), 2,01 (dd, *J* = 26,1, 20,1 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 473,32 (M^+ +1).
469	4607	(R)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,29 – 5,08 (m, *J* = 55,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 29,6, 12,8 Hz, 2H), 2,99 – 2,82 (m, 2H), 2,72 (dd, *J* = 30,4, 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 16,0, 8,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 473,32 (M^+ +1).
470	4608	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N-etyletanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,7, 9,1 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,61 (dd, *J* = 14,6, 7,5 Hz, 4H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 457,30 (M^+ +1).

471	4609	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl) xyclopentanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 1,95 (dt, *J* = 10,6, 6,3 Hz, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,65 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 469,35 (M^+ +1).
472	4610	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 2H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,57 (s, *J* = 29,2 Hz, 2H), 2,59 – 2,40 (m, 3H), 1,70 – 1,56 (m, 5H), 1,49 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 469,35 (M^+ +1).
473	4611	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,8, 9,1 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 1,36 – 1,20 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 483,38 (M^+ +1).

Ví dụ 353 và 364: Tổng hợp hợp chất 4478 và 4490, (1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (4478), 1-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin (4490)

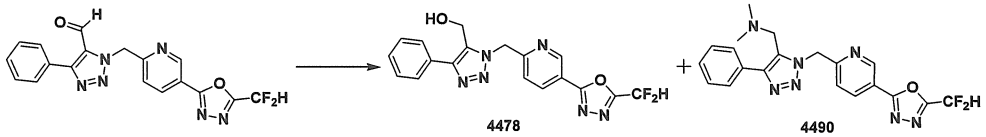
[Bước 1] Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2, 3-triazol-5-carbaldehyt



3-phenylpropiolaldehyt (0,050 g, 0,384 mmol) và 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,097 g, 0,384 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 được hòa tan trong toluen (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được

ở 80°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt (0,035 g, 23,8%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4478 và 4490



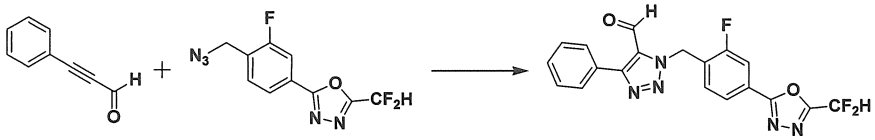
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt (0,090 g, 0,235 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetylamin (dung dịch 2,00 M, 0,235 mL, 0,471 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxy borohydrua (0,249 g, 1,177 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ. Natri triaxetoxy borohydrua (0,249 g, 1,177 mmol) được rót vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được (1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (0,010 g, 11,1%) và 1-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,012 g, 12,4%) ở dạng dầu không màu.

4478: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 5H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,11 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,63 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 435,3 (M^+ +1).

4490: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,24 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 412,5 (M^+ +1).

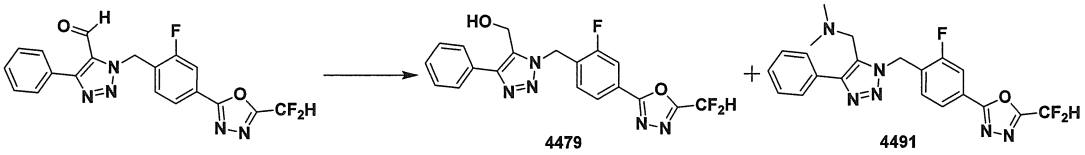
Ví dụ 354 và 365: Tổng hợp hợp chất 4479 và 4491, (1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (4479), 1-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin (4491)

[Bước 1] Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt



3-phenylpropiolaldehyt (0,050 g, 0,384 mmol) và 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,103 g, 0,384 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong toluen (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehyt (0,040 g, 26,1%) trong ánh sáng dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4479 và 4491



4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,030 g, 0,075 mmol) được điều chế trong bước 1 và dimetylamin (dung dịch 2,00 M, 0,075 mL, 0,150 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,080 g, 0,376 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

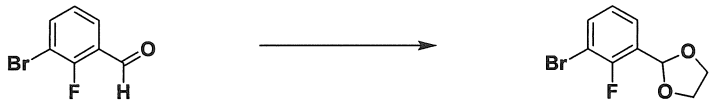
diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được (1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (0,008 g, 26,5%) và 1-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,009 g, 28,0%) ở dạng rắn màu trắng.

4479: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,08 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,60 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 402,4 (M^+ +1).

4491: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,08 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,22 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 429,4 (M^+ +1).

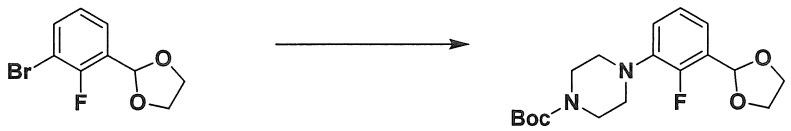
Ví dụ 357: Tổng hợp hợp chất 4483, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(3-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan



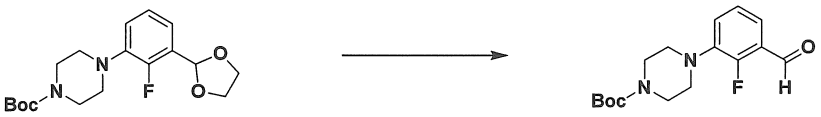
Hòa tan 3-bromo-2-flobenzaldehyt (5,000 g, 24,629 mmol), axit p-toluensulfonic (0,047 g, 0,246 mmol) và etylen glycol (7,302 g, 29,555 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(3-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (6,000 g, 98,6%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



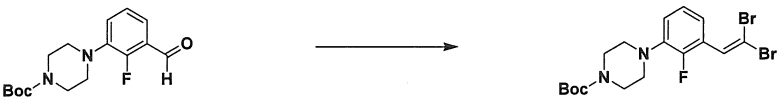
2-(3-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (5,000 g, 20,238 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,769 g, 20,238 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi ($Pd_2(dba)_3$, 0,185 g, 0,202 mmol), rac-BINAP (0,252 g, 0,405 mmol) và natri tert-butoxit (3,890 g, 40,476 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,950 g, 53,6%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat



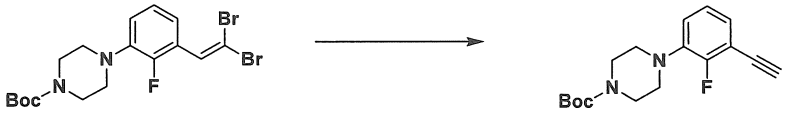
Tert-butyl 4-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,950 g, 11,209 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 33,626 mL, 33,626 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(2-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2.900 g, 83,9%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



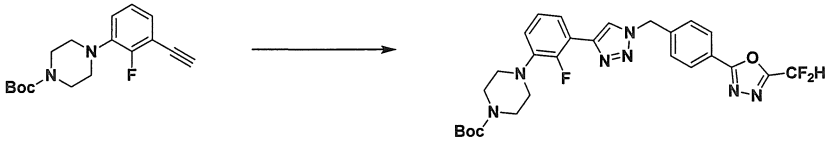
Tert-butyl 4-(2-flo-3-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (2,900 g, 9,405 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (6,238 g, 18,810 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (9,867 g, 37,620 mmol)) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl) piperazin-1-carboxylat (2.100 g, 48,1%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(3-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (2,100 g, 4,524 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8, 9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (2,706 mL, 18,097 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,570 g, 41,4%) ở dạng dầu màu vàng.

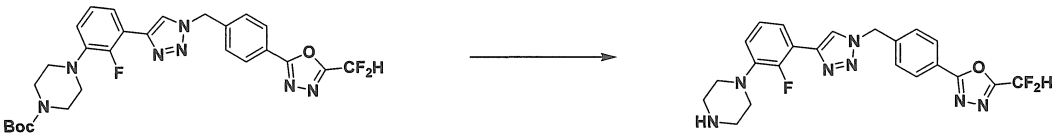
[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(3-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,570 g, 1,873 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,565 g, 2,247 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, đồng(II) sulfat pentahydrat

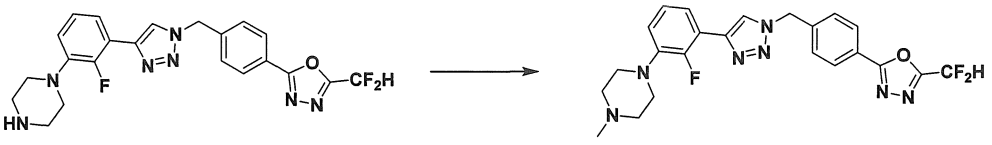
(0,005 g, 0,019 mmol) và natri ascorbat (0,037 g, 0,187 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,450 g, 43,3%) màu vàng dạng dầu.

[Bước 7] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,450 g, 0,810 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (0,924 g, 8.100 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa, sau đó khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,260 g, 70,5%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 8] Tổng hợp hợp chất 4483



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,132 mmol) được điều chế trong bước 7,

formaldehyt (0,008 g, 0,263 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,145 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,056 g, 0,263 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 48,5%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92 (q, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,77 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,17 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,70 (s, 4H), 2,41 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 470,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 111 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4483, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 110.

【Bảng 110】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
358	4484	Axetandehyt	47
359	4485	Xyclobutanon	52
360	4486	Oxetan-3-on	45

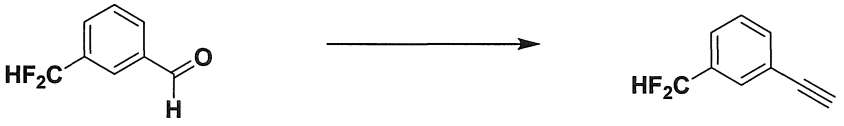
【Bảng 111】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
358	4484	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(5-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H),

		7,05 – 6,76 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,14 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,65 (s, 4H), 2,50 (q, J = 8,1, 7,3 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 484,5 (M^+ +1).
359	4485	2-(4-((4-(5-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (q, J = 5,7, 4,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,77 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,13 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,82 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 4H), 2,06 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 1,93 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 1,70 (dt, J = 19,3, 9,5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 510,6 (M^+ +1).
360	4486	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-flo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 – 6,77 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 4H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,17 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,55 (s, 4H), 1,25 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 512,5 (M^+ +1).

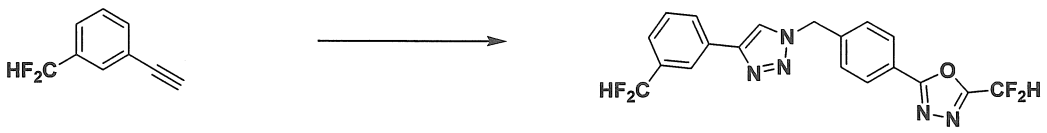
Ví dụ 361: Tổng hợp hợp chất 4487, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(diflometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 1-(diflometyl)-3-etynylbenzen



Hòa tan 3-(diflometyl)benzaldehyt (0,500 g, 3,202 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,577 mL, 3,843 mmol) và kali cacbonat (0,885 g, 6,405 mmol) trong metanol (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được 1-(diflometyl)-3-etynylbenzen (0,300 g, 61,6%) ở dạng dầu màu vàng.

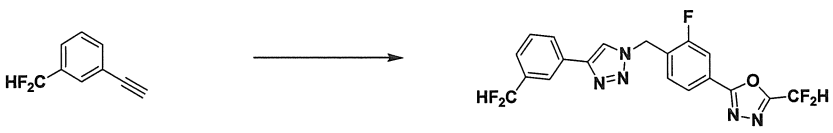
[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4487



1-(diflometyl)-3-etynylbenzen (0,100 g, 0,657 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,165 g, 0,657 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,007 mmol) và natri ascorbat (0,013 g, 0,066 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(diflometyl))phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,260 g, 98,1%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 7,07 – 6,47 (m, 2H), 5,67 (s, 2H); LRMS (ES) m/z (M^+ +1).

Ví dụ 362: Tổng hợp hợp chất 4488, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(diflometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol



1-(diflometyl)-3-etynylbenzen (0,100 g, 0,657 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 361, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,177 g, 0,657 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,007 mmol) và natri ascorbat (0,013 g, 0,066 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(diflometyl))phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,250 g, 90,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,83 (m, 5H), 7,54 – 7,41 (m, 3H), 7,08 – 6,79 (m, 1H), 6,79 – 6,49 (m, 1H), 5,73 (d, J = 1,1 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z (M^+ +1).

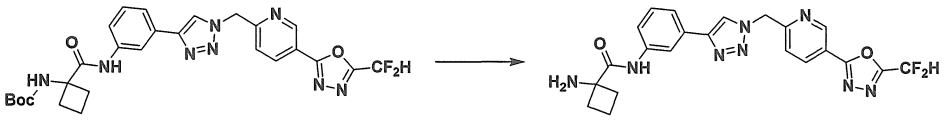
Ví dụ 371: Tổng hợp hợp chất 4497, 2-amino-N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-metylpropanamit



Tert-butyl (1-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)amino)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)carbamate (0,030 g, 0,054 mmol) được điều chế trong ví dụ 369 được hòa tan trong diclometan (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axit trifloaxetic (0,124 mL, 1,623 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào dung dịch thu được, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-amino-N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2-metylpropanamit (0,017 g, 69,2%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 1,45 (s,6H); LRMS (ES) m/z 455,3 (M^+ +1).

Ví dụ 372: Tổng hợp hợp chất 4498, 1-amino-N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)xyclobutan-1-carboxamit

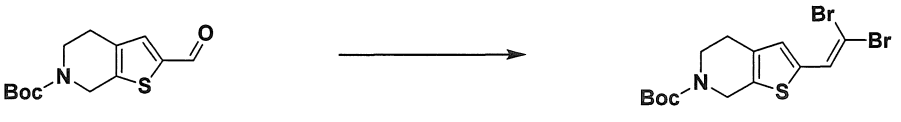


Tert-butyl (1-((3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamate (0,030 g, 0,053 mmol) được điều chế trong ví dụ 370 được hòa tan trong diclometan (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó axit trifloaxetic (0,122 mL, 1,589 mmol)) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào dung dịch thu được, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 1-amino-N-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)xyclobutan-1-carboxamit (0,018 g, 72,9%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dt, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 3H), 7,47 – 7,12 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 13,2, 9,1, 4,7 Hz, 1H), 2,33 (ddd, J = 12,6, 10,1, 8,1 Hz, 1H), 2,12 – 1,91 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 467,3 (M^+ +1).

Ví dụ 373: Tổng hợp hợp chất 4499, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

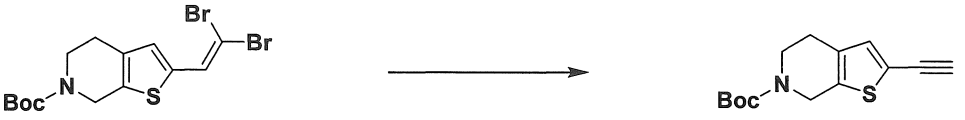
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 2-(2,2-dibromovinyl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat



Tert-butyl 2-formyl-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (1,000 g, 3,741 mmol), cacbon tetrabromua (2,481 g, 7,481 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (3,924 g, 14,962 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ

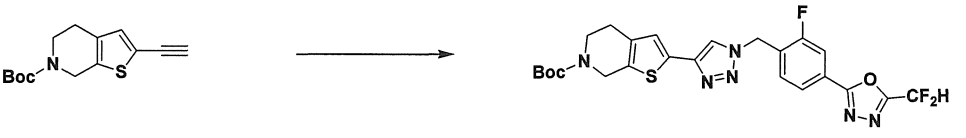
vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 2-(2,2-dibromovinyl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (1,100 g, 69,5%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 2-etynyl-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat



Tert-butyl 2-(2,2-dibromovinyl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (1,100 g, 2,599 mmol) được điều chế trong bước 1 và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (1,555 mL, 10,398 mmol) được hòa tan trong axetonitril (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 2-etynyl-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (0,180 g, 26,3%) ở dạng dầu không màu.

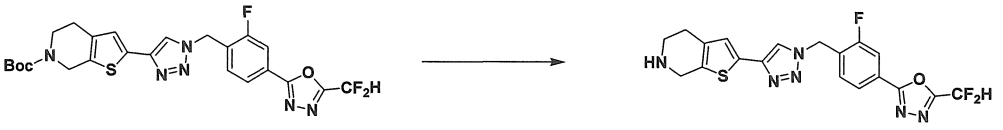
[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat



Tert-butyl 2-etynyl-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (0,180 g, 0,684 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,184 g, 0,684 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,007 mmol) và natri ascorbat (0,014 g, 0,068 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết

bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (0,310 g, 85,2%) ở dạng rắn màu vàng.

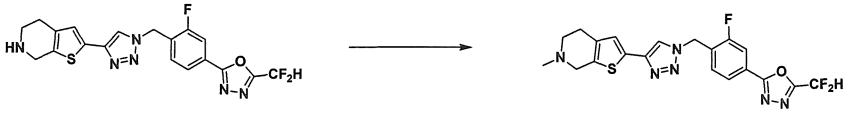
[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4499



Tert-butyl 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-carboxylat (0,310 g, 0,582 mmol) được điều chế trong bước 3 và axit trifloaxetic (0,446 mL, 5,821 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 27,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 – 6,76 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 1H); LRMS (ES) m/z (M^+ +1).

Ví dụ 374: Tổng hợp hợp chất 4500, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,093 mmol) được điều chế trong bước 4 của ví dụ 373, formaldehyt (0,006 g, 0,185 mmol) và axit axetic (0,006 mL, 0,102 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,039 g, 0,185 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,010 g, 24,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,78 (s, 4H), 2,52 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 447,4 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 113 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4500, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 112.

【Bảng 112】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
375	4501	Propan-2-on	23

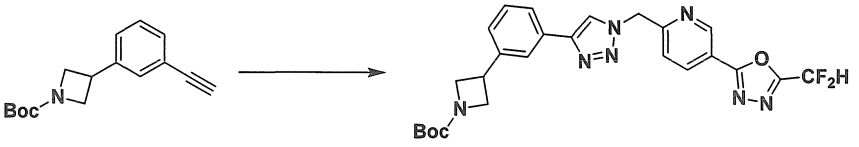
【Bảng 113】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
375	4501	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-

		yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 – 7,88 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 – 6,78 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,95 (d, *J* = 47,4 Hz, 4H), 1,30 – 1,25 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 475,4 (M^+ +1).

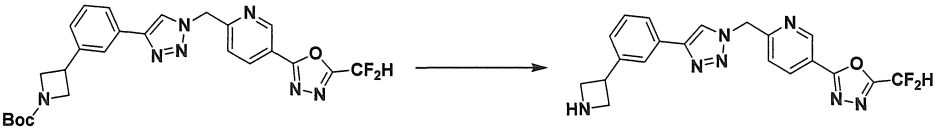
Ví dụ 376: Tổng hợp hợp chất 4502, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat



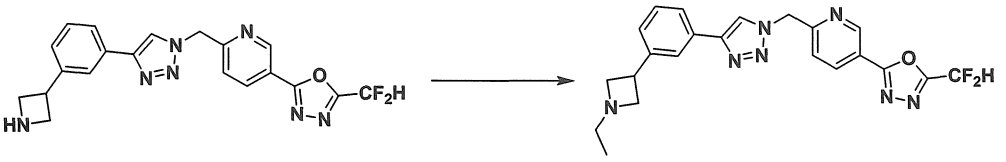
Tert-butyl 3-(3-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,300 g, 1,166 mmol), 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,294 g, 1,166 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,233 mL, 0,117 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,023 mL, 0,023 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,500 g, 84,2%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(6-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 3-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,500 g, 0,981 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,751 mL, 9,813 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(6-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,400 g, 99,6%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4502



2-(6-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,195 mmol) được điều chế trong bước 2 và axetaldehyt (0,022 mL, 0,391 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,124 g, 0,586 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,051 g, 59,7%) ở dạng rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,16 (t, J = 8,5

Hz, 2H), 4,04 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,96 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 438,0 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 115 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4502, ngoại trừ việc sử dụng 2-(6-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 114.

【Bảng 114】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
377	4503	Axeton	19
378	4504	Xyclobutanon	36
379	4505	Oxetanon	25

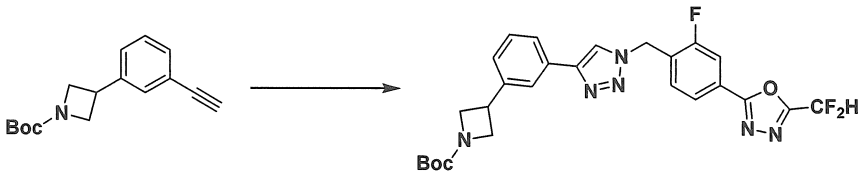
【Bảng 115】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
377	4503	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-isopropylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,57-8,48 (m, 2H), 7,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,97 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,85 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 452,1 (M^+ + H).
378	4504	2-(6-((4-(3-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,57-8,50 (m, 2H), 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,95 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 464,2 (M^+ + H).
379	4505	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31-9,26 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 2H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,56 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,41 (td, J = 5,7, 2,4Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 466,0 (M^+ + H).

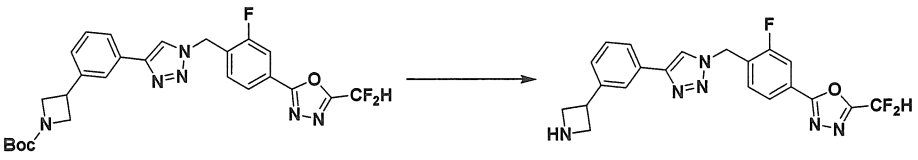
Ví dụ 380: Tổng hợp hợp chất 4506, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat



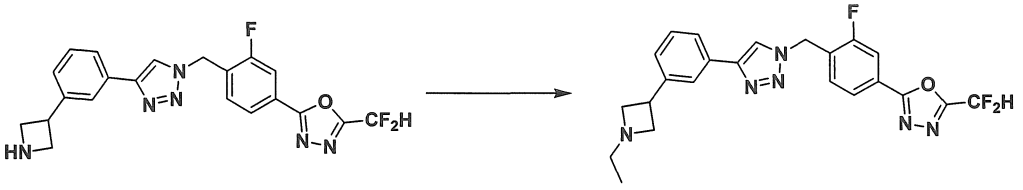
Tert-butyl 3-(3-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,583 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,157 g, 0,583 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,117 mL, 0,058 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,012 mL, 0,012 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,287 g, 93,5%) có dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,287 g, 0,545 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,417 mL, 5,451 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,230 g, 99,0%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4506



2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,075 g, 0,176 mmol) được điều chế trong bước 2, axetaldehyt (0,020 mL, 0,352 mmol) và axit axetic (0,010 mL, 0,176 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,112 g, 0,528 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,056 g, 70,1%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 3H),

3,30 (q, J = 3,3 Hz, 2H), 2,64 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,2Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 455,5 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 117 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4506, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 116.

【Bảng 116】

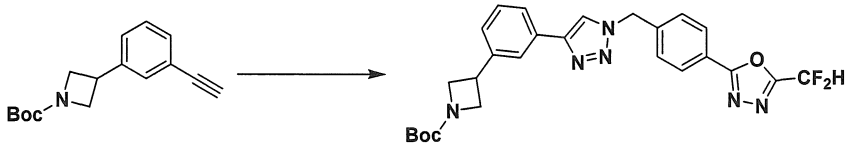
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
381	4507	Xyclobutanon	65

【Bảng 117】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
381	4507	2-(4-((4-(3-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 481,6 (M^+ + H).

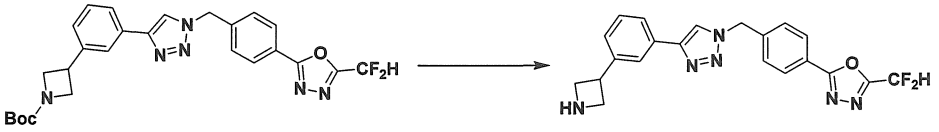
Ví dụ 382: Tổng hợp hợp chất 4508, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat



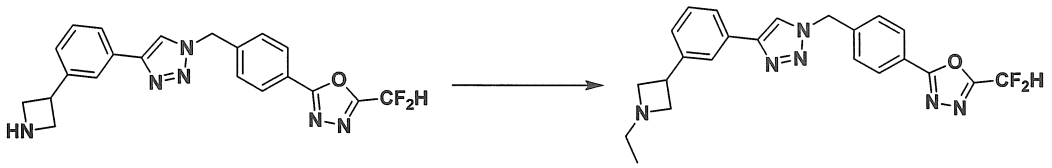
Tert-butyl 3-(3-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,300 g, 1,166 mmol), 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,293 g, 1,166 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,233 mL, 0,117 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,023 mL, 0,023 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,583 g, 98,3%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 3-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,583 g, 1,146 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,878 mL, 11,464 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng. cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,460 g, 98,2%, dầu màu vàng).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4508



2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,090 g, 0,220 mmol) được điều chế trong bước 2, axetaldehyt (0,025 mL, 0,441 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,220 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,140 g, 0,661 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-etylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,038 g, 39,5%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 3H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 437,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 119 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4508, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(3-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 118.

【Bảng 118】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)

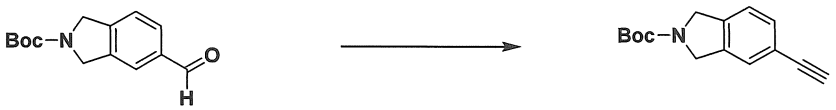
383	4509	Axeton	36
384	4510	Xyclobutanon	17
385	4511	Oxetanon	19
399	4528	Formaldehyt	5

【Bảng 119】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
383	4509	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-isopropylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,88-3,71 (m, 3H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,56 (hép, J = 6,1 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 451,5 (M^+ + H).
384	4510	2-(4-((4-(3-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,79 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,88-3,72 (m, 3H), 3,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 463,6 (M^+ + H).
385	4511	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 2H), 3,95-3,80 (m, 4H), 3,46-3,36 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 465,5 (M^+ + H).
399	4528	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(1-metylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,20-8,11 (m, 2H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,75 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 423,4 (M^+ + H).

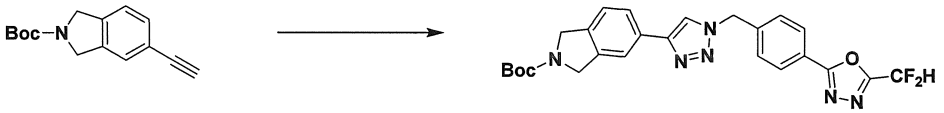
Ví dụ 386: Tổng hợp hợp chất 4513, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 5-etynylisoindolin-2-carboxylat



Hòa tan tert-butyl 5-formylisoindolin-2-carboxylat (2,500 g, 10,110 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,821 mL, 12,132 mmol) và kali cacbonat (2,794 g, 20,219 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 5-etynylisoindolin-2-carboxylat (1,460 g, 59,4%) ở dạng dầu màu vàng.

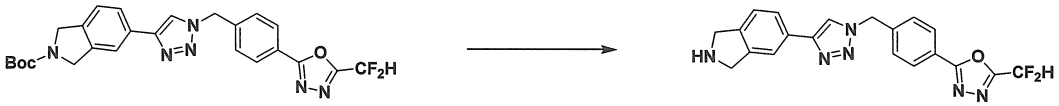
[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



Tert-butyl 5-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,550 g, 2,260 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,625 g, 2,487 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,006 g, 0,023 mmol) và natri ascorbat (0,045 g, 0,226 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-

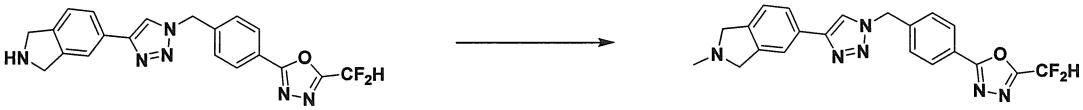
oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,370 g, 33,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,370 g, 0,748 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,573 mL, 7,482 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 23,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4513



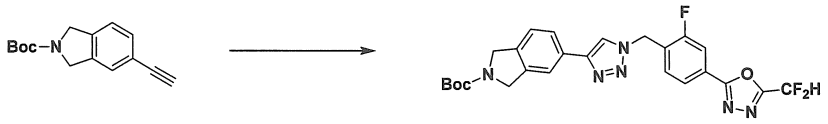
2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,177 mmol) được điều chế trong bước 3, formaldehyt (0,011 g, 0,355 mmol) và axit axetic (0,011 mL, 0,195 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,075 g, 0,355 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydro cacbonat được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol =

0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,025 g, 34,5%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 409,1 (M^+ +1).

Ví dụ 387: Tổng hợp hợp chất 4515, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



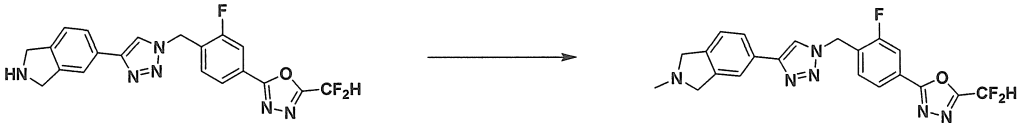
Tert-butyl 5-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,550 g, 2,260 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 386, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,669 g, 2,487 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,006 g, 0,023 mmol) và natri ascorbat (0,045 g, 0,226 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL))/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và cô đặc để thu được tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,960 g, 82,9%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,960 g, 1,873 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (1,434 mL, 18,732 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin)-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,590 g, 76,4%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4515



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,194 mmol) được điều chế trong bước 2, formaldehyt (0,012 g, 0,388 mmol) và axit axetic (0,012 mL, 0,213 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,082 g, 0,388 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,030 g, 36,3%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,01 (s, 4H),2,63(s,3H); LRMS (ES) m/z 427,1 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 121 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4515, ngoại trừ việc sử dụng 2-

(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 120.

【Bảng 120】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
388	4516	Axetandehyt	35
389	4517	Propan-2-on	37
390	4518	Xyclobutanon	39
391	4519	Oxetan-3-on	44
495	17458	Tetrahydro-4H-pyran-4-on	47
496	17460	1-floxyclopropan-1-carbaldehyt	43

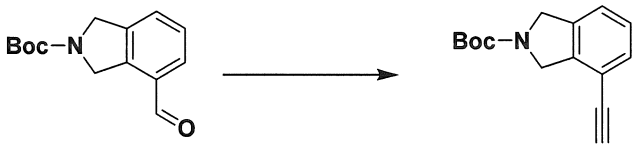
【Bảng 121】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
388	4516	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-etylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 – 1,21 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 441,5 (M^+ +1).
389	4517	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-isopropylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 – 7,79 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 2,91 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 455,1 (M^+ +1).
390	4518	2-(4-((4-(2-xyclobutylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 – 7,80 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,38 (p, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,22 – 2,04 (m, 4H), 1,87 – 1,70 (m, 2H); LRMS

		(ES) m/z 467,2 (M^+ +1).
391	4519	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,75 (dt, *J* = 16,4, 6,4 Hz, 4H), 4,05 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 469,5 (M^+ +1).
495	17458	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ d 7,84-7,81 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 1,65-1,61 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 497,2 (M^+ +1).
496	17460	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-((1-floxyclopropyl)metyl)isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ d 7,86-7,83 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 40,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,07 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 485,3(M^+ +1).

Ví dụ 400: Tổng hợp hợp chất 4529, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

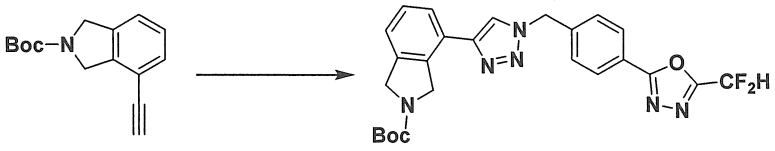
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-etynylisoindolin-2-carboxylat



Hòa tan tert-butyl 4-formylisoindolin-2-carboxylat (0,500 g, 2,022 mmol), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,334 mL, 2,224 mmol) và kali cacbonat (0,559 g, 4,044 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được

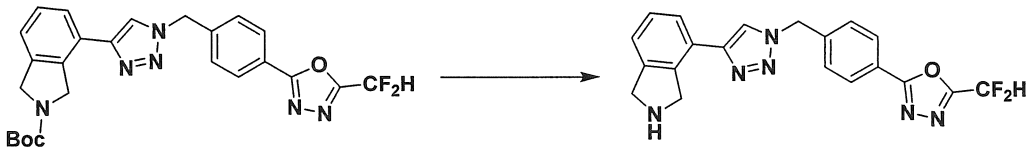
bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,429 g, 87,2%) có dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



Tert-butyl 4-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,210 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,217 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,173 mL, 0,086 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,017 mL, 0,017 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,415 g, 97,2%) ở dạng rắn màu trắng.

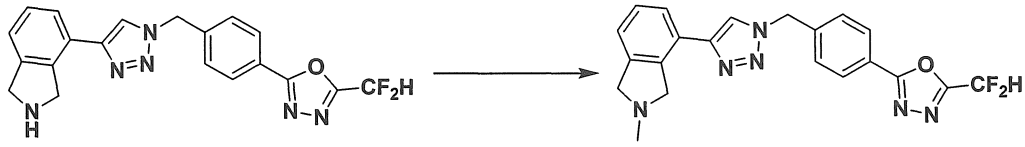
[Bước 3] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,415 g, 0,839 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,643 mL, 8,392 mmol) trong diclometan (4 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm

quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,330 g, 99,7%, dầu màu nâu).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 4529



2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,065 g, 0,165 mmol) được điều chế trong bước 3 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,025 mL, 0,330 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,105 g, 0,494 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,055 g, 81,7%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 409,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 123 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4529, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 122.

【Bảng 122】

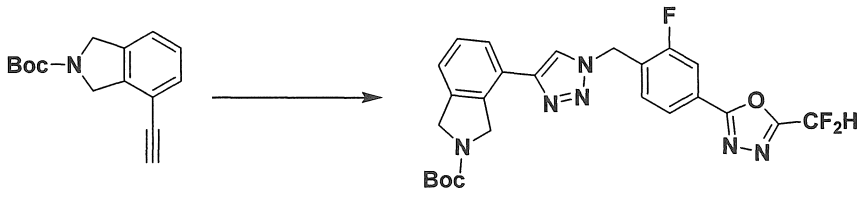
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
401	4530	Axetandehyt	78
402	4531	Axeton	74
403	4532	Xyclobutanon	81
404	4533	Oxetanon	81

【Bảng 123】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
401	4530	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-etylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 423,4 (M^+ + H).
402	4531	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-isopropylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,10 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,76 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 437,4 (M^+ + H).
403	4532	2-(4-((4-(2-xyclobutylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39-7,10 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,82-3,73 (m, 1H), 2,35 (q, J = 9,0, 7,8 Hz, 2H), 2,21 (dd, J = 20,0, 10,0 Hz, 2H), 1,91 (dt, J = 18,5, 8,8 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 449,5 (M^+ + H).
404	4533	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,09 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,79-4,71 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,12 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 451,4 (M^+ + H).

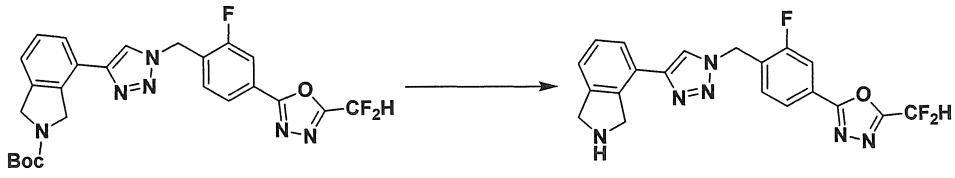
Ví dụ 405: Tổng hợp hợp chất 4534, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



Tert-butyl 4-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,210 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 400, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,232 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,173 mL, 0,086 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,017 mL, 0,017 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,380 g, 85,9%) ở dạng rắn màu trắng.

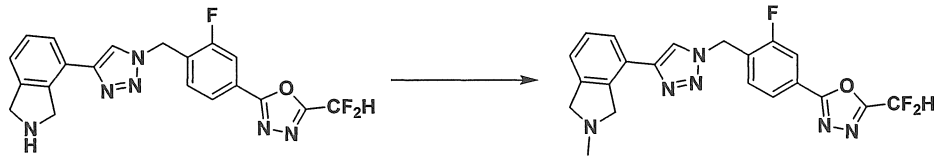
[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,380 g, 0,741 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,568 mL, 7,415 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ

phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,300 g, 98,1%, dầu màu nâu).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4534



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,145 mmol) được điều chế trong bước 2 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,022 mL, 0,291 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,093 g, 0,436 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,044 g, 70,9%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,97 (ddd, J = 11,7, 9,0, 1,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,11 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,68 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 427,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 125 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4534, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 124.

【Bảng 124】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
406	4535	Axetandehyt	72
407	4536	Axeton	45
408	4537	Xyclobutanon	87
409	4538	Oxetanon	78

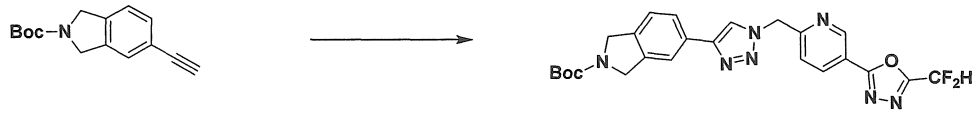
【Bảng 125】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
406	4535	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-etylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,11 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 441,4 (M^+ + H).
407	4536	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-isopropylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,11 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,38 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 455,5 (M^+ + H).
408	4537	2-(4-((4-(2-xyclobutylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,65-3,49 (m, 1H), 2,26 (qd, J = 8,4, 7,2, 3,5 Hz, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 467,5 (M^+ + H).
409	4538	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,65-3,49 (m, 1H),

		2,26 (qd, J = 8,4, 7,2, 3,5 Hz, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 469,4 (M^+ + H).

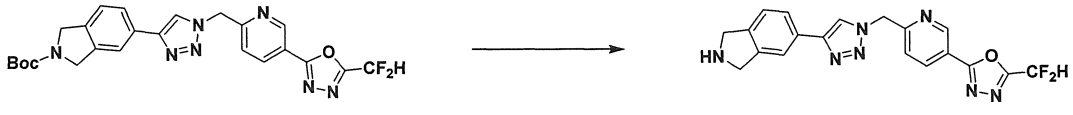
Ví dụ 410: Tổng hợp hợp chất 4539, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



Tert-butyl 5-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,750 g, 3,082 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 387, 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,855 g, 3,391 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,008 g, 0,031 mmol) và natri ascorbat (0,061 g, 0,308 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (1,300 g, 85,1%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4539

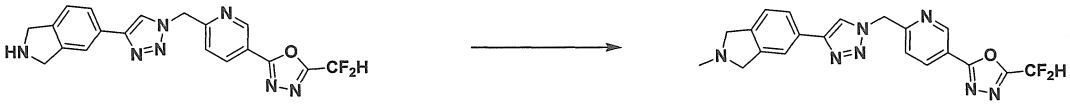


Tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (1,300 g, 2,624 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (2,009 mL, 26,237 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước 1N-natri hydro cacbonat được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước

bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,460 g, 44,3%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,64 (d, J = 7,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 396,3 (M^+ +1).

Ví dụ 411: Tổng hợp hợp chất 4540, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,177 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 410, formaldehyt (0,011 g, 0,354 mmol) và axit axetic (0,011 mL, 0,195 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,075 g, 0,354 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,010 g, 13,8%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,24 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 2,01 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 410,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 127 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4540, ngoại trừ việc sử dụng 2-

(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 126.

【Bảng 126】

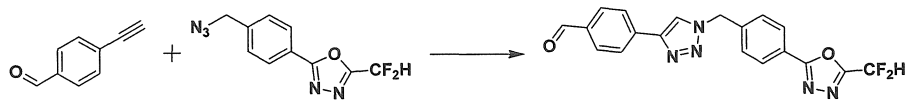
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
412	4541	Propan-2-on	32
413	4542	Xyclobutanon	38
414	4543	Oxetan-3-on	44

【Bảng 127】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
412	4541	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-isopropylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 2,90 (hép, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 438,5 (M^+ +1).
413	4542	2-(6-((4-(2-xyclobutylisoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,33 (p, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,09 (q, *J* = 7,7, 7,1 Hz, 4H), 1,85 – 1,64 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 450,5 (M^+ +1).
414	4543	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,85 – 4,67 (m, 4H), 4,08 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 452,5 (M^+ +1).

Ví dụ 415: Tổng hợp hợp chất 4548, 2-(4-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyldehyt



2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,800 g, 3,185 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 1 và 4-etynylbenzaldehyt (0,414 g, 3,185 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,318 mL, 0,318 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,064 mL, 0,032 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; hexan/etyl axetat = 100 đến 40%) và cô đặc để thu được 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,850 g, 70,0%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4548



4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,050 g, 0,131 mmol) được điều chế trong bước 1 và azetidin hydro clorua (0,025 g, 0,262 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,139 g, 0,656 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 60%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(4-(azetidin-1-

ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 57,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 4H), 2,16 (p, J = 7,2 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 423,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 129 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4548, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 128.

【Bảng 128】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
416	4549	3-floazetidin hydro clorua	43
417	4550	Pyrrolidin	41
418	4551	2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan	50
419	4552	1-metylpiperazin	44
420	4553	1-etylpiperazin	47
421	4554	N,N-dimetylpiperidin-4-amin	17
422	4555	Xyclobutanamin	57
423	4556	Oxetan-3-amin	45
424	4557	1-metylazetidin-3-amin	30

【Bảng 129】

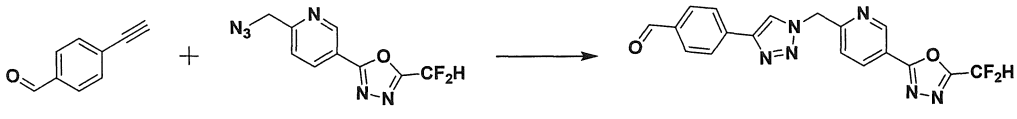
Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
416	4549	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,20 –

		8,13 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,23 (p, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 441,4 (M^+ +1).
417	4550	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,86 – 7,79 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,85 (p, *J* = 3,2Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 437,3 (M^+ +1).
418	4551	6-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,39 – 7,09 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 465,5 (M^+ +1).
419	4552	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,7 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,53 (s, 8H), 2,30 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 466,5 (M^+ +1).
420	4553	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,75 – 2,38 (m, 10H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 480,5 (M^+ +1).
421	4554	1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N,N-dimetylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,06 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 494,5 (M^+ +1).
422	4555	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)xyclobutanamin

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 2H), 1,89 – 1,63 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 437,4 (M^+ +1).
423	4556	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 439,4 (M^+ +1).
424	4557	N-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-1-metylazetidin-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,7 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,67 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,32 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 452,4 (M^+ +1).

Ví dụ 425: Tổng hợp hợp chất 4558, 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

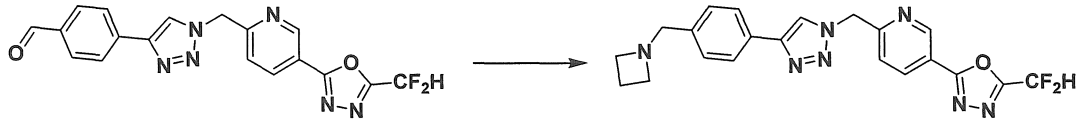
[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,400 g, 1,586 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16 và 4-etynylbenzaldehyt (0,206 g, 1,586 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,159 mL, 0,159 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,032 mL, 0,016 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; hexan/etyl axetat = 100 đến 40%)

và cô đặc để thu được 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt(0,530 g, 87,4%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4558



4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,050 g, 0,131 mmol) được điều chế trong bước 1 và azetidin hydro clorua (0,024 g, 0,262 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,139 g, 0,654 mmol) được hòa tan vào vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 60%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 57,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 – 8,48 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 4H), 2,22 – 2,14 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 424,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 131 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4558, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 130.

【Bảng 130】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)

426	4559	3-floazetidin hydro clorua	43
427	4560	Pyrrolidin	54
428	4561	2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan	27
429	4562	1-metylpiperazin	34
430	4563	1-etylpiperazin	43
431	4564	N,N-dimetylpiperidin-4-amin	29
432	4565	Xyclobutanamin	36
433	4566	Oxetan-3-amin	43
434	4567	1-metylazetidin-3-amin	32

【Bảng 131】

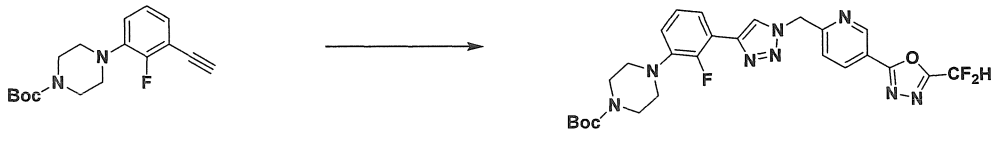
Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
426	4559	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-((3-floazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,23 (t, *J* = 5,3 Hz, 0,5H), 5,10 (d, *J* = 4,9 Hz, 0,5H), 3,74 (s, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,33 (dd, *J* = 33,2, 4,6 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 442,4 (M^+ +1).
427	4560	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 1,86 (p, *J* = 3,2 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 438,5 (M^+ +1).
428	4561	6-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,11 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,49 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 466,5 (M^+ +1).
429	4562	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-((4-metylpiperazin-1-

		yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,69 – 2,36 (m, 8H), 2,30 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 467,5 (M^+ +1).
430	4563	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 – 9,26 (m, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,79 – 2,42 (m, 10H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 481,5 (M^+ +1).
431	4564	1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-N,N-dimetylpiperidin-4-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 9,26 (m, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,07 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,89 (d, *J* = 14,9 Hz, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 495,6 (M^+ +1).
432	4565	N-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)xyclobutanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 438,5 (M^+ +1).
433	4566	N-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 440,5 (M^+ +1).
434	4567	N-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-1-metylazetidin-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 – 9,26 (m, 1H), 8,57 – 8,50 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46

		(d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,11 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,68 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 453,5 (M^+ +1).

Ví dụ 435: Tổng hợp hợp chất 4569, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(3-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,860 g, 2,826 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 357, 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,784 g, 3,108 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,007 g, 0,028 mmol) và natri ascorbat (0,056 g, 0,283 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,610 g, 38,8%) ở dạng rắn màu trắng.

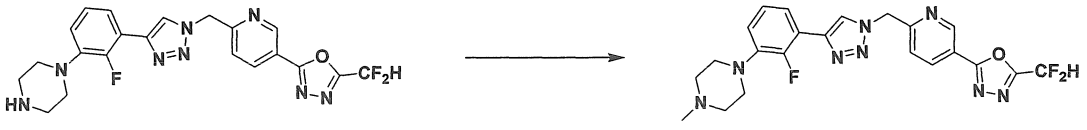
[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2, 3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,610 g, 1,096 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,839 mL, 10,960 mmol) được hòa tan trong

diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,440 g, 88,0%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4569



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,131 mmol) được điều chế trong bước 2, formaldehyt (0,008 g, 0,263 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,145 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,056 g, 0,263 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 32,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,73 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,16 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 471,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 133 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4569, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 132.

【Bảng 132】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
436	4570	Axetandehyt	31
437	4571	Propan-2-on	38
438	4572	Xyclobutanon	45
439	4573	Oxetan-3-on	45
462	4600	1-floxyclopropan-1-carbaldehyt	29
463	4601	3,3-difloxyclobutan-1-carbaldehyt	27

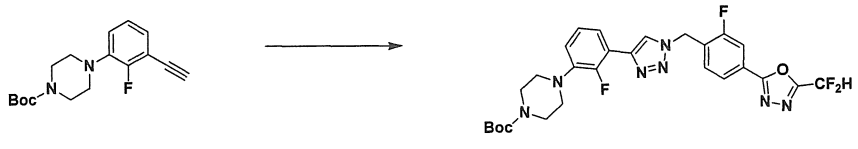
【Bảng 133】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
436	4570	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,74 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,20 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,64 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 485,6 (M^+ +1).
437	4571	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,2, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,74 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,24 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,06 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 499,6 (M^+ +1).
438	4572	2-(6-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 – 6,78 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,17 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,91

		(p, J = 8,2 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,06 (td, J = 8,4, 5,6 Hz, 4H), 1,80 – 1,62 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 511,1 (M^+ +1).
439	4573	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 – 6,78 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,68 (p, J = 6,4 Hz, 4H), 3,59 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,54 (t, J = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 513,5 (M^+ +1).
462	4600	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flo-3-(4-((1-floxyclopropyl)metyl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,78 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,19 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,84 (td, J = 11,8, 11,2, 6,4 Hz, 6H), 1,09 (dd, J = 18,9, 6,8 Hz, 2H), 0,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 529,4 (M^+ +1).
463	4601	2-(6-((4-(3-(4-((3,3-difloxyclobutyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 – 6,78 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,11 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 2,67 – 2,61 (m, 4H), 2,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 561,4 (M^+ +1).

Ví dụ 440: Tổng hợp hợp chất 4576, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(3-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,860 g, 2,826 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 357, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-

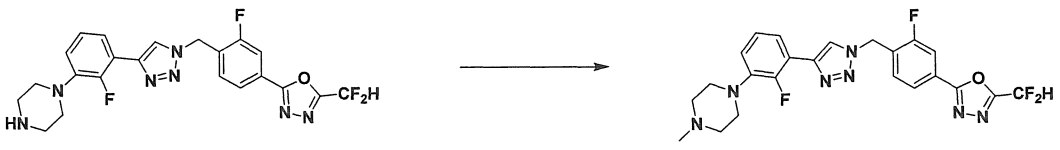
1,3,4-oxadiazol (0,837 g, 3,108 mmol) được điều chế trong bước tổng hợp 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,007 g, 0,028 mmol) và natri ascorbat (0,056 g, 0,283 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,700 g, 43,2%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,700 g, 1,220 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,935 mL, 12,205 mmol) trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,630 g, 109,0%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4576



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,127 mmol) được điều chế trong bước 2, formaldehyt (0,008 g, 0,253 mmol) và axit axetic (0,008 mL, 0,139 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,054 g, 0,253 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,015 g, 24,3%) ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 – 6,75 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,15 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,71 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 488,5 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 135 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4576, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 134.

【Bảng 134】

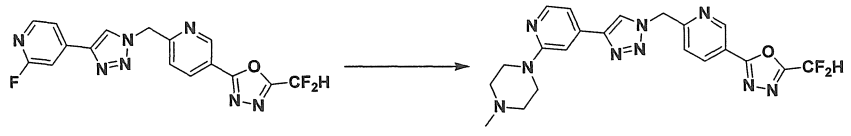
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
441	4577	Axetandehyt	32
442	4578	Propan-2-on	46
443	4579	Xyclobutanon	45
444	4580	Oxetan-3-on	45
464	4602	1-floxyclopropan-1-carbaldehyt	33
465	4603	3,3-difloxyclobutan-1-carbaldehyt	34

【Bảng 135】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
441	4577	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,74 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,17 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,57 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 502,5 (M^+ +1).
442	4578	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 – 6,76 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,10 (hép, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,98 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 516,5 (M^+ +1).
443	4579	2-(4-((4-(3-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,73 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,14 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,85 (p, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,63 – 2,49 (m, 4H), 2,01 (ddd, *J* = 27,5, 14,8, 5,3 Hz, 4H), 1,80 – 1,62 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 528,4 (M^+ +1).
444	4580	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,77 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,67 (dt, *J* = 14,3, 6,3 Hz, 4H), 3,57 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,52 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 530,4 (M^+ +1).
464	4602	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-3-(4-((1-floxyclopropyl)metyl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,79 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,16 (q, *J* = 5,7, 5,2 Hz, 4H), 2,85 – 2,76 (m, 6H), 1,08 (dd, *J* = 18,9, 6,8 Hz, 2H), 0,70 – 0,58 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 546,3 (M^+ +1).
465	4603	2-(4-((4-(3-(4-((3,3-difloxyclobutyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03 –

		6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J = 8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

Ví dụ 445: Tổng hợp hợp chất 4582, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,134 mmol) được điều chế trong ví dụ 181, 1-metylpiperazin (0,018 mL, 0,161 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,028 mL, 0,161 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 100°C trong 18 giờ và tiếp tục khuấy ở 130°C trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,019 g, 31,3%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,13 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 454,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 137 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4582, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flopyridin-4-yl))-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 136.

【Bảng 136】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
453	4591	1-etylpiperazin	59
454	4592	1-isopropylpiperazin	50
455	4593	1-xyclopropylpiperazin	39
456	4594	1-(oxetan-3-yl)piperazin	48

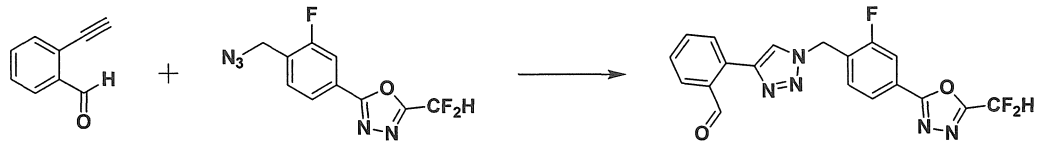
【Bảng 137】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
453	4591	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,13 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 4H), 2,64 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,53 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 468,4 (M^+ + H).
454	4592	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,13 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 4H), 2,78-2,69 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 482,4 (M^+ + H).
455	4593	2-(6-((4-(2-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30-9,25 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,13 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 1,75 (tt, J = 6,7; 3,8 Hz, 1H), 0,61-0,46 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 480,4 (M^+ + H).
456	4594	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30-9,25 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,76-4,66 (m, 4H), 3,69-3,62

		(m, 4H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 5,1 Hz, 4H); LRMS (ESI) m/z 496,4 (M^+ + H).

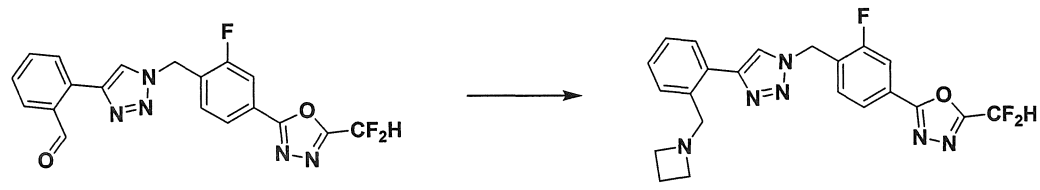
Ví dụ 446: Tổng hợp hợp chất 4583, 2-(4-((4-(2-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,700 g, 2,776 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 và 2-etynylbenzaldehyt (0,361 g, 2,776 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,278 mL, 0,278 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M, 0,056 mL, 0,028 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; hexan/etyl axetat = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,850 g, 76,7%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4583



2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,050 g, 0,125 mmol) được điều chế trong bước 1, azetidin hydro clorua (0,023 g, 0,250 mmol) và natri triaxetoxy borohydrua (0,133 g, 0,626 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt

độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 60%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(2-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 58,0%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,68 (q, J = 7,7, 7,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 – 3,36 (m, 4H), 2,20 (d, J = 14,5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 441,1 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 139 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4583, ngoại trừ việc sử dụng 2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 138.

【Bảng 138】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
447	4585	Pyrrolidin	56
448	4586	2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan	43
449	4587	1-metylpiperazin	64
450	4588	1-etylpiperazin	57
451	4589	Xyclobutanamin	38
452	4590	Oxetan-3-amin	56

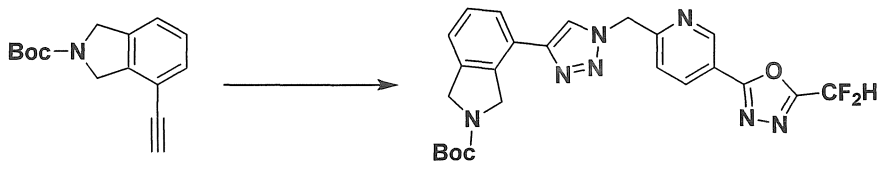
【Bảng 139】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

447	4585	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 455,4 (M^+ +1).
448	4586	6-(2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,11 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 483,4 (M^+ +1).
449	4587	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 15,1, 8,9 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,12 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,68 – 2,26 (m, 8H), 2,22 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 484,5 (M^+ +1).
450	4588	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,44 – 7,13 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,65 – 2,24 (m, 10H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 498,5 (M^+ +1).
451	4589	N-(2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl) xyclobutanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,66 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 5,7, 3,4 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 455,4 (M^+ +1).
452	4590	N-(2-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)oxetan-3-amin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 457,5 (M^+ +1).

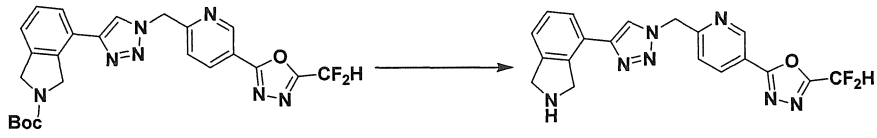
Ví dụ 457: Tổng hợp hợp chất 4595, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat



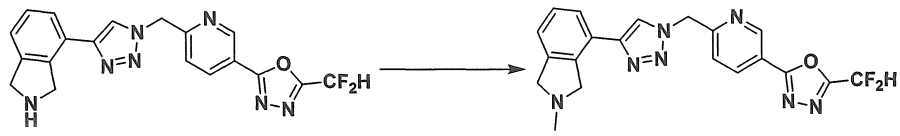
Tert-butyl 4-etynylisoindolin-2-carboxylat (0,210 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 400, 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,218 g, 0,863 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 16, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,173 mL, 0,086 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,017 mL), 0,017 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,351 g, 82,1%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isoindolin-2-carboxylat (0,351 g, 0,708 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,542 mL, 7,084 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol, 0,280 g, 100,0%, dầu màu nâu).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4595



2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,056 g, 0,142 mmol) được điều chế trong bước 2 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,021 mL, 0,283 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,425 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,011 g, 19,0%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 14,2, 6,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,68 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 410,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 141 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4595, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 140.

【Bảng 140】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)

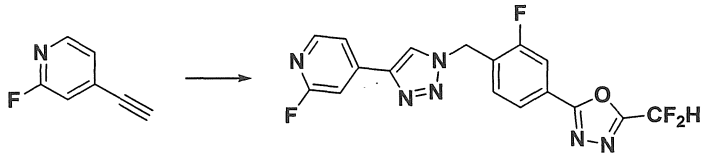
458	4596	Axetandehyt	65
459	4597	Axeton	86
460	4598	Xyclobutanon	49
461	4599	Oxetanon	72

【Bảng 141】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
458	4596	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-etylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60-8,48 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,35-7,11 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 424,3 (M^+ + H).
459	4597	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-isopropylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,11 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,92 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 438,3 (M^+ + H).
460	4598	2-(6-((4-(2-xyclobutylisoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30-9,25 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,12 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,44 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,20 (dq, J = 7,6, 4,0 Hz, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 450,4 (M^+ + H).
461	4599	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41-7,11 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,28 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,12 (ddd, J = 12,3, 6,7, 5,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 452,3 (M^+ + H).

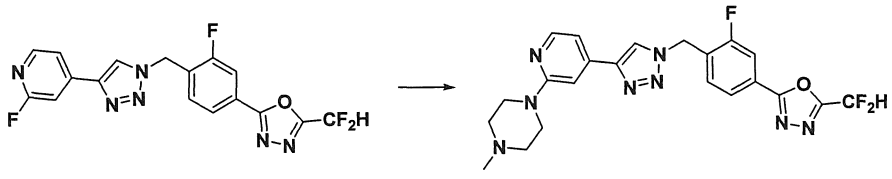
Ví dụ 474: Tổng hợp hợp chất 4633, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



4-etynyl-2-flopyridin (0,490 g, 4,046 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 181, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,089 g, 4,046 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,809 mL, 0,405 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,040 mL, 0,040 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (7 mL)/nước (7 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (20 mL) và hexan (500 mL) được thêm vào phần cô đặc thu được và khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (1,100 g, 69,7%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 4633



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,060 g, 0,154 mmol) được điều chế trong bước 1, 1-metylpiperazin (0,026 mL, 0,231 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,040 mL, 0,231 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1 mL) ở 130 °C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống

nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,041 g, 56,7%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 471,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 143 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 4633, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 142.

【Bảng 142】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
475	4634	1-etylpiperazin	59
476	4635	1-isopropylpiperazin	74
477	4636	1-(oxetan-3-yl)piperazin	46

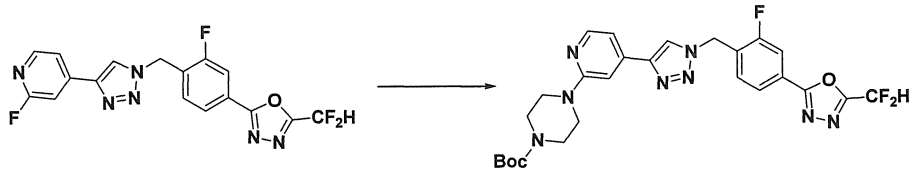
【Bảng 143】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
475	4634	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,11 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 485,2 (M^+ + H).

476	4635	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,79-2,70 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 499,3 (M^+ + H).
477	4636	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 4,71 (dt, J = 28,6, 6,4 Hz, 4H), 3,65 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,50 (t, J = 5,0 Hz, 4H); LRMS (ESI) m/z 513,3 (M^+ + H).

Ví dụ 478: Tổng hợp hợp chất 4640, 2-(4-((4-(2-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

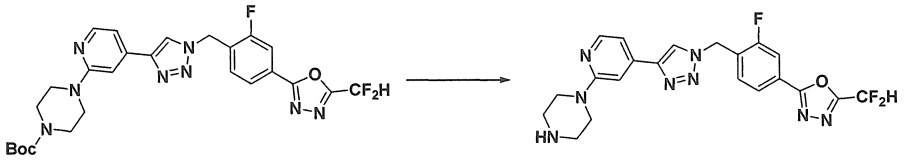
[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 0,512 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 474, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,143 g, 0,769 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,134 mL, 0,769 mmol) là hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2 mL) ở 130°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-

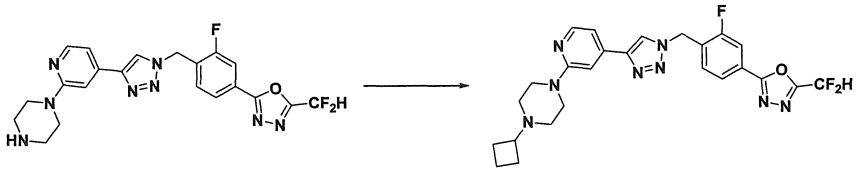
1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,220 g, 77,1%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,178 g, 0,320 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,245 mL, 3,198 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,140 g, 95,9%, dầu màu nâu).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 4640

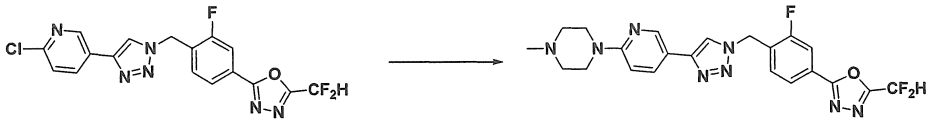


2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,153 mmol) được điều chế trong bước 2 và xyclobutanon (0,023 mL, 0,307 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,098 g, 0,460 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô

đặc để thu được 2-(4-((4-(2-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl) pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,046 g, 58,8%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,11 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,52 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 511,4 (M^+ +1).

Ví dụ 480: Tổng hợp hợp chất 16789, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

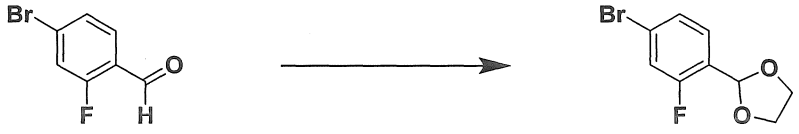


2-(4-((4-(6-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,100 g, 0,246 mmol) của hợp chất 479, 1-metylpiperazin (0,041 mL, 0,369 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,064 mL, 0,369 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1 mL) ở 130 °C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,016 g, 13,8%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,58 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 471,3 (M^+ +1).

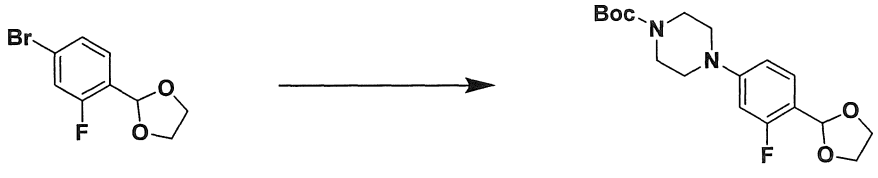
Ví dụ 481: Tổng hợp hợp chất 16797, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(4-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan



Hòa tan 4-bromo-2-flobenzaldehyt (10,000 g, 49,259 mmol), axit p-toluensulfonic (0,094 g, 0,493 mmol) và etylen glycol (3,305 mL, 59,110 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 2-(4-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (11,600 g, 95,3%) ở dạng dầu không màu.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



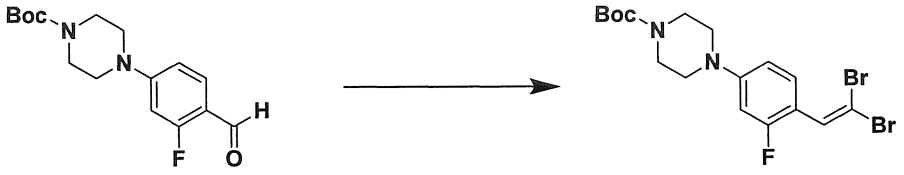
2-(4-bromo-2-flophenyl)-1,3-dioxolan (6,000 g, 24,286 mmol) được điều chế trong bước 1, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,523 g, 24,286 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi (Pd2(dba)3, 0,222 g, 0,243 mmol), rac-BINAP (0,302 g, 0,486 mmol) và natri tert-butoxit (4,668 g, 48,571 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (6,400 g, 74,8%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat



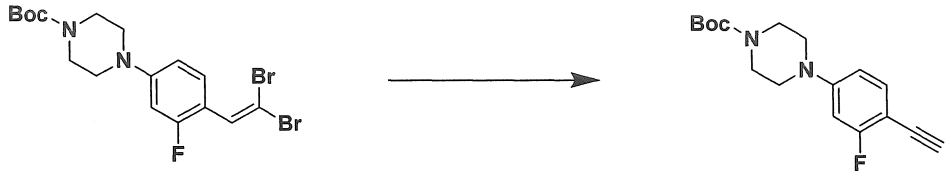
Tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (6,400 g, 18,161 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 54,482 mL, 54,482 mmol) được hòa tan trong metanol (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 4-(3-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat, 4.200 g, 75,0%, chất rắn màu nâu).

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



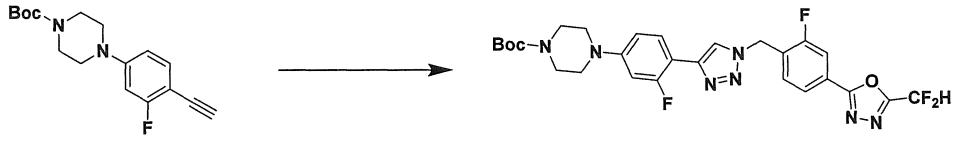
Tert-butyl 4-(3-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (4,300 g, 13,945 mmol) được điều chế trong bước 3, cacbon tetrabromua (9,249 g, 27,890 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (10,973 g, 41,836 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-3-flophenyl) piperazin-1-carboxylat (4.300 g, 66,4%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-etynyl-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (4,200 g, 9,048 mmol) được điều chế trong bước 4 và 2,3,4,6,7,8, 9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (DBU, 4,060 mL, 27,145 mmol) được hòa tan trong axetonitril (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào chất cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-etynyl-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (1,400 g, 50,8%) ở dạng rắn màu vàng.

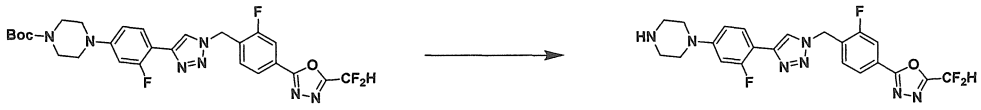
[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(4-etynyl-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,710 g, 2,333 mmol) được điều chế trong bước 5, 2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,645 g, 2,566 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,006 g, 0,023 mmol) và natri ascorbat (0,046 g, 0,233 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (10 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-

flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 23,1%) ở dạng rắn màu vàng.

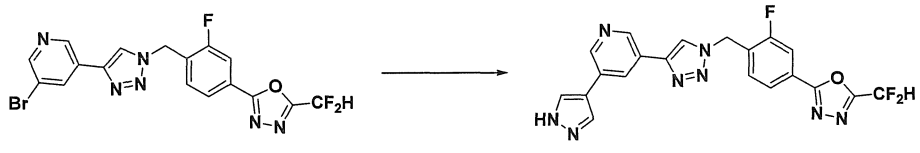
[Bước 7] Tổng hợp hợp chất 16797



Tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (1,000 g, 1,744 mmol) được điều chế trong bước 6 và axit trifloaxetic (1,335 mL, 17,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,660 g, 80,0%, chất rắn màu vàng).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04-6,75 (m, 2H), 6,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,25 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,57 (t, J = 4,8 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 473,4 (M^+ +1).

Ví dụ 484: Tổng hợp hợp chất 17058, 2-(4-((4-(5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

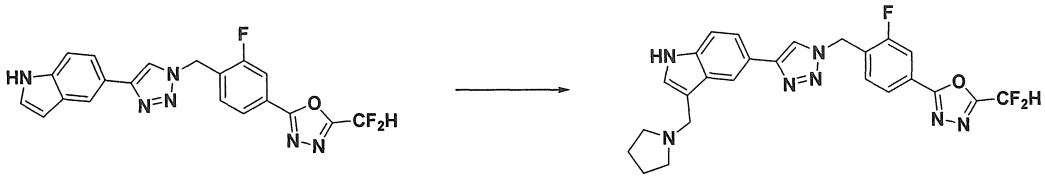


2-(4-((4-(5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,177 mmol) của hợp chất 183, axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,040 g, 0,355 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol) và xesi cacbonat (0,103 g, 0,532 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 mL))/nước (1 mL) ở nhiệt

độ phòng, sau đó chiếu xạ hỗn hợp thu được bằng vi sóng, sau đó đun nóng ở 100°C trong 10 phút, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(5-(1H-pyrazol-4-yl) pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,009 g, 11,6%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22-8,13 (m, 2H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 439,1 (M^+ +1).

Ví dụ 487: Tổng hợp hợp chất 17255, 4-((5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)metyl)morpholin



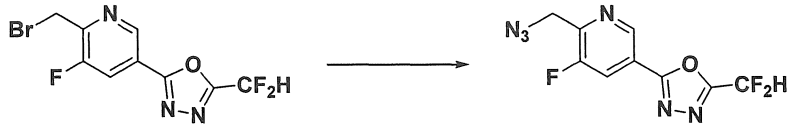
Pyrrolidin (0,020 g, 0,281 mmol) và formaldehyt (37,00%, 0,025 g, 0,309 mmol) được hòa tan trong axit axetic (0,5 mL)/metanol (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 0,4 giờ, và sau đó 2-(4-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,069 g, 0,169 mmol) được điều chế trong ví dụ 172 được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước 2N-kali hydroxit được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 50%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 25,2%) ở dạng rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 3H), 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,81 (d,

J = 8,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,80 – 3,60 (m, 4H), 3,54 – 3,40 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 492,2 (M^+ +1).

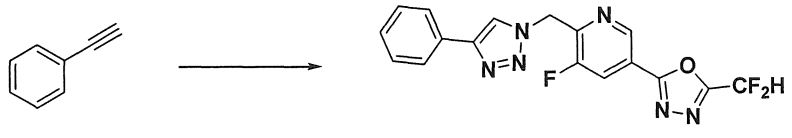
Ví dụ 490: Tổng hợp hợp chất 17347, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



2-(6-(bromometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 0,649 mmol) được hòa tan trong axeton (4 mL)/nước (2 mL) ở 0°C, sau đó natri azit (0,042 g, 0,649 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 22,8%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 17347



Etynylbenzen (0,016 mL, 0,147 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,147 mmol) được điều chế trong bước 1, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,029 mL, 0,015 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,001 mL, 0,001 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (0,5 mL)/nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước N-amoni clorua cacbonat được đổ vào hỗn hợp phản ứng thu được, và thực hiện chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp

suất giảm. Diclometan (3 mL) và hexan (50 mL) được thêm vào phần cô đặc thu được và khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,012 g, 21,9%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 9,8, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,72-7,44 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 373,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 145 được tổng hợp theo quy trình cơ bản giống với được mô tả trong quy trình tổng hợp các hợp chất 3657, 3658, 3736 và 17347 bằng cách sử dụng hợp chất azit 1-2 và hợp chất axetylen 2-3 trong bảng 144 cho các chất phản ứng và sử dụng phản ứng nhấp nháy của nó.

【Bảng 144】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
3	3659	Axit 3-etynylbenzoic	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	47
4	3660	Axit 3-etynylbenzoic	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
5	3661	4-etynyl-1,2-diflobenzen	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
6	3662	4-etynyl-1,2-diflobenzen	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	62
7	3695	1-etynyl-3,5-bis(triflometyl)benzen	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	51
8	3696	1-etynyl-3,5-bis(triflometyl)benzen	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	53
9	3697	Tert-butyl(3-etynylphenyl)carbamat	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	38
10	3698	Tert-butyl(3-etynylphenyl)carbamat	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-	50

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
			1,3,4-oxadiazol	
11	3731	Axit 4-etynylbenzoic	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
12	3732	Axit 4-etynylbenzoic	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	68
13	3733	1-etynyl-4-metylbenzen	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	58
14	3734	Tert-butyl-3-etynylpyrrolidin-1-carboxylat	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	53
15	3735	Tert-butyl-4-etynylpiperidin-1-carboxylat	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	61
17	3737	4-etynyl-1,2-diflobenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	54
18	3738	1-etynyl-4-metylbenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	58
19	3739	Axit 3-etynylbenzoic	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	71
20	3741	Tert-butyl (3-etynylphenyl)carbamat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	80
34	3820	Tert-butyl 3-etynylpyrrolidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	52
35	3822	2-(but-3-yn-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	66
43	3831	Pent-1-yn	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
44	3832	Hex-1-yn	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-	62

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
			yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	
45	3833	Pent-1-yn-1-ol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	73
46	3834	Hex-5-yn-1-ol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
57	3846	Etynylxyclopentan	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	47
58	3853	1-etynyl-2-flobenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	27
59	3854	1-etynyl-3-flobenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	50
60	3855	1-etynyl-4-flobenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	73
61	3856	1-etynyl-3-metylbenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	22
62	3860	1-etynyl-2-metylbenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	69
63	3861	2-etynylfuran	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	70
66	3879	1-etynylxyclohex-1-en	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	63
67	3880	Etynylxyclohexan	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	68
83	3902	2-etynylthiophen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	39

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
91	3926	Tert-butyl 3-etynylazetidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	85
105	3960	5-etynylpyrimidin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	84
106	3961	Tert-butyl 3-etynylpiperidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	60
114	3985	4-etynyl-1H-pyrazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	8
121	3999	Tert-butyl 4-etynyl-4-flopiperidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	85
122	4000	Tert-butyl 4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	92
197	4276	3-etynyloxetan-3-ol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	87
198	4277	3-etynyltetrahydrofuran-3-ol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	81
199	4278	3-etynyloxetan-3-ol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	89
200	4279	3-etynyltetrahydrofuran-3-ol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	90
238	4336	1-(3-etynylphenyl)-4-metylpiperazin	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	55
239	4337	1-(3-etynylphenyl)-4-metylpiperazin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	55
240	4338	4-(3-etynylphenyl)morpholin	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	51

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
241	4339	4-(3-etynylphenyl)morpholin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	61
242	4340	6-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	58
243	4341	6-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	60
244	4342	6-etynyl-1H-indazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	55
245	4343	5-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	55
246	4344	5-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
247	4345	5-etynyl-1H-indazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	59
248	4346	4-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	60
249	4347	4-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	54
250	4348	4-etynyl-1H-indazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	59
395	4524	5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	49
396	4525	5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	43
397	4526	4-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	51
398	4527	4-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	54

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
479	16781	2-clo-5-etynylpyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	79
482	16928	5-bromo-2-etynylpyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
483	16930	3-bromo-5-etynylpyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	89
488	17261	4-etynyl-1H-pyrazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	3
521	17983	2-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	57
522	17984	2-etynylthiophen	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	50
534	18256	2-etynylpyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	71
535	18258	2-etynylthiophen	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	41
547	18470	4-etynyl-2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
557	18868	Tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperidin-1-carboxylat	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	82
566	18918	6-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	30
567	18919	6-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	31
568	18920	5-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-	32

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
			(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	
569	18921	4-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	33
579	19058	4-etynyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	31

【Bảng 145】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
3	3659	Axit 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,51 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 398,3 (M^+ +1).
4	3660	Axit 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 416,2 (M^+ +1).
5	3661	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,78 (ddd, *J* = 11,7, 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (dddd, *J* = 8,6, 3,8, 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,36 (dt, *J* = 10,5, 8,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 390,3 (M^+ +1).
6	3662	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,0,

		1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 11,6, 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dddd, J = 8,6, 4,2, 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 10,5, 8,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 408,2 (M^+ +1).
7	3695	2-(4-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,75 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 489,9 (M^+ +1).
8	3696	2-(4-((4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 – 8,28 (m, 2H), 8,03 – 7,93 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 508,2 (M^+ +1).
9	3697	Tert-butyl (3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 1,55 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 487,0 (M^+ +1).
10	3698	Tert-butyl (3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl) carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 5H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 1,55 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 467,2 (M^+ +1).
11	3731	Axit 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 – 8,04 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 398,3 (M^+ +1).
12	3732	Axit 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 2H), 7,98 (tt, J = 9,8, 2,2 Hz, 4H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 416,0 (M^+ +1).
13	3733	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,9, 1,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 2,96 (d, J = 1,9 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 386,3 (M^+ +1).

14	3734	Tert-butyl 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyrrolidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 51,6, 1,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,78 (dd, *J* = 10,4, 7,4 Hz, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 3H), 2,30 (s, 1H), 1,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 9H); LRMS (ES) m/z 465,3 (M^+ +1).
15	3735	Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 3H), 1,97 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,51 (dd, *J* = 12,3, 4,3 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 1,0 Hz, 9H); LRMS (ES) m/z 479,4 (M^+ +1).
17	3737	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 – 9,28 (m, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 391,1 (M^+ +1).
18	3738	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 2,5 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 369,2 (M^+ +1).
19	3739	Axit 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2yl)metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoic ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 2H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 399,2 (M^+ +1).
20	3741	Tert-butyl (3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)carbamat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 1,51 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 470,1 (M^+ +1).
34	3820	Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrrolidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47

		(dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,10 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,41 (ddd, J = 10,8, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,41 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 448,4 (M^+ +1).
35	3822	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)etyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,10 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,67 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,41 (ddd, J = 10,8, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,41 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 423,2 (M^+ +1).
43	3831	2-(diflometyl)-5-(6-((4-propyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,83-1,63 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 321,0 (M^+ +1).
44	3832	2-(6-((4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 2,84-2,68 (m, 2H), 1,69 (ddd, J = 13,0, 8,5, 6,5 Hz, 2H), 1,41 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 335,3 (M^+ +1).
45	3833	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41-9,25 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,76 (s, 2H), 3,74 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,09-1,87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 337,2 (M^+ +1).
46	3834	4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 351,2 (M^+ +1).
57	3846	2-(6-((4-xyclopentyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-

		5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 3,24 (dd, *J* = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 1,91-1,55 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 347,3 (M^+ +1).
58	3853	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,19 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,16 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 5,98 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 373,2 (M^+ + H).
59	3854	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,19 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 3H), 7,18 (dddd, *J* = 9,2, 8,3, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 373,2 (M^+ + H).
60	3855	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,19 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,71-7,44 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 5,93 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 373,2 (M^+ + H).
61	3856	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(m-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,19 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (đt, *J* = 7,5, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 369,2 (M^+ + H).
62	3860	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(o-tolyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,21 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,58 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,95 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 369,2 (M^+ + H).
63	3861	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(furan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,19 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,8, 0,8

		Hz, 1H), 7,72-7,44 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 345,1 (M^+ + H).
66	3879	2-(6-((4-(xyclohex-1-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 6,60-6,52 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 359,26 (M^+ +1).
67	3880	2-(6-((4-xyclohexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41-9,27 (m, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 8,4, 3,7 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,51-1,34 (m, 4H), 1,34-1,19 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 361,33 (M^+ +1).
83	3902	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,09 (m, 2H), 5,90 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 361,2 (M^+ + H).
91	3926	Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)azetidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,58 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (dq, J = 11,5, 5,8 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H); LRMS (ESI) m/z 432,2 (M^+ + H).
105	3960	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyrimidin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30-9,24 (m, 3H), 9,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 357,2 (M^+ + H).
106	3961	Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,96 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H),

		1,78 (q, J = 10,2, 9,4 Hz, 2H), 1,59 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H); LRMS (ESI) m/z 462,3 (M^+ + H).
114	3985	2-(6-((4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 345,2 (M^+ + H).
121	3999	Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-flopiperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,78 (s, 2H), 4,01 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 3H), 1,49 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 478,2 (M^+ -1).
122	4000	Tert-butyl 4-((1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,75 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,76-2,60 (m, 4H), 1,87 (đt, J = 15,3, 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (đdd, J = 25,0, 12,7, 4,4Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 476,4 (M^+ -1).
197	4276	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,81 (s, 2H), 5,02-4,84 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 351,31 (M^+ +1).
198	4277	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)tetrahydrofuran-3-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,3H), 5,77 (s, 2H), 4,21 (td, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 4,12 (td, J = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,61 (dt, J = 13,1, 8,8 Hz, 1H), 2,44-2,18 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 365,22 (M^+ +1).
199	4278	3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)oxetan-3-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,08 (s, 0,2H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,3H),

		5,72 (s, 2H), 4,92 (q, J = 7,0 Hz, 4H); LRMS (ES) m/z 368,23 (M^+ +1).
200	4279	3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)tetrahydrofuran-3-ol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,89 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,3H), 5,68 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 17,7, 7,9, 4,5 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 2,61 (dt, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 382,26 (M^+ +1).
238	4336	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 4H), 2,69 – 2,62 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 452,6 (M^+ +1).
239	4337	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,69 – 2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 470,5 (M^+ +1).
240	4338	4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,23 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 3,25 – 3,18 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 439,3 (M^+ +1).
241	4339	4-(3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) phenyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 3,25 – 3,19 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 457,1 (M^+ +1).
242	4340	2-(6-((4-(1H-indazol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 8,5, 1,1 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,2

		(M^+ +1).
243	4341	2-(4-((4-(1H-indazol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CDD $_3$OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 8,07 (s, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,2 (M^+ +1).
244	4342	2-(4-((4-(1H-indazol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,04 – 7,93 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 412,2 (M^+ +1).
245	4343	2-(6-((4-(1H-indazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 11,8, 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,8 (M^+ +1).
246	4344	2-(4-((4-(1H-indazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,23 (t, *J* = 51,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,2 (M^+ +1).
247	4345	2-(4-((4-(1H-indazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 412,2 (M^+ +1).
248	4346	2-(6-((4-(1H-indazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,2 (M^+ +1).
249	4347	2-(4-((4-(1H-indazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 –

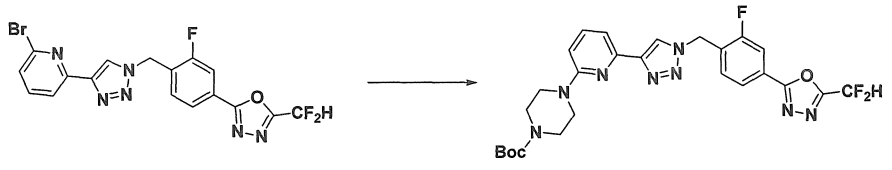
		8,14 (m, 2H), 7,69 – 7,61 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,2 (M^+ +1).
250	4348	2-(4-((4-(1H-indazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,091 g, 59,6%) thu được ở dạng rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 – 8,55 (m, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 12,2 (M^+ +1).
395	4524	2-(4-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 412,3 (M^+ +1).
396	4525	2-(4-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,4 (M^+ +1).
397	4526	2-(4-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 3H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 412,3 (M^+ +1).
398	4527	2-(4-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,4 (M^+ +1).
479	16781	2-(4-((4-(6-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86-8,85 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 407.1 (M^+ + H).
482	16928	2-(4-((4-(5-bromopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 451,2 (M^+ + H).
483	16930	2-(4-((4-(5-bromopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,50 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 451,0 (M^+ + H).
488	17261	2-(4-((4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,95-7,95 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 451,2 (M^+ + H).
521	17983	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 2H), 6,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H); LRMS (ESI) m/z 374,2 (M^+ + H).
522	17984	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40-7,11 (m, 2H), 5,99 (d, J = 1,8 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 379,2 (M^+ + H).
534	18256	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 3H), 7,69-7,43 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,89 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 373,3 (M^+ + H).
535	18258	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,37-7,10 (m, 2H), 5,84 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 378,2 (M^+ + H).
547	18470	2-(4-((4-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05 (s, 0,2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,2H), 5,79 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 453,55 (M^+ +1).

557	18868	Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 0,5H), 7,34 – 7,22 (m, 5H), 7,14 (s, 0,5H), 5,48 (s, 2H), 4,62 – 4,54 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 1,39 – 1,24 (m, 9H); LRMS (ES) m/z (M^+ +1).
566	18918	2-(6-((4-(1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 – 7,46 (m, 3H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 6,44 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 412,53 (M^+ +1).
567	18919	2-(6-((4-(1H-indazol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 413,29 (M^+ +1).
568	18920	2-(6-((4-(1H-indazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 413,29 (M^+ +1).
569	18921	2-(6-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,38 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 412,53 (M^+ +1).
579	19058	2-(6-((4-(1H-indazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,37 (m, 4H), 6,05 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 413,29 (M^+ +1).

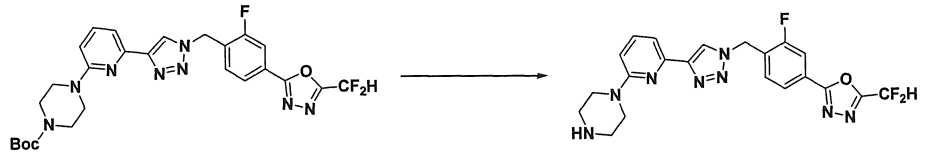
Ví dụ 491: Tổng hợp hợp chất 17362, 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(6-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



2-(4-((4-(6-bromopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,800 g, 1,773 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 489, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,660 g, 3,546 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,463 mL, 2,660 mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (10 mL) ở 130°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, hộp 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,407 g, 41,2%) ở dạng dầu màu vàng.

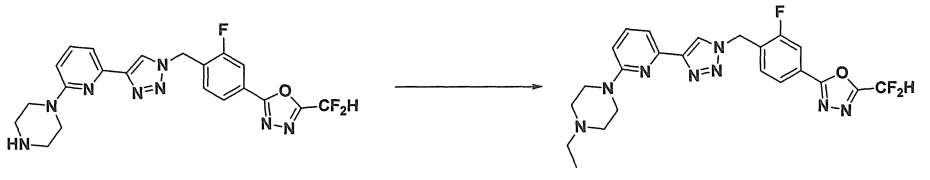
[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,407 g, 0,731 mmol) được điều chế trong bước 1 và axit trifloaxetic (0,560 mL, 7,313 mmol) trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(piperazin-1-

yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,325 g, 97,4%, dầu màu nâu).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 17362



2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,065 g, 0,142 mmol) được điều chế trong bước 2 và axetaldehyt (0,016 mL, 0,285 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,091 g, 0,427 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(4-((4-(6-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 29,0%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,98 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,82-2,76 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 485,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 147 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 17362, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 146.

【Bảng 146】

Ví dụ	Hợp chất	Chất phản ứng	Hiệu suất

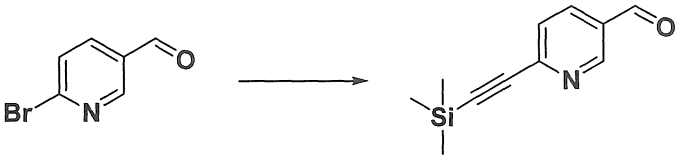
	số		(%)
492	17363	Axeton	79
493	17364	Xyclobutanon	37
494	17365	Oxetanon	75

【Bảng 147】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
492	17363	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,37-7,11 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,79-2,69 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LRMS (ESI) m/z 499,2 (M^+ + H).
493	17364	2-(4-((4-(6-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,97 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,36-7,11 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,50 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 511,4 (M^+ + H).
494	17365	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,96 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,34-7,11 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 28,9, 6,4 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,48 (t, J = 4,9 Hz, 4H); LRMS (ESI) m/z 513,2 (M^+ + H).

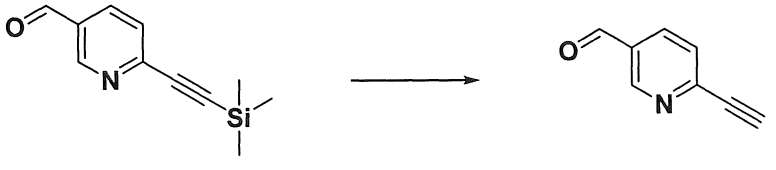
Ví dụ 497: Tổng hợp hợp chất 17532,2-(4-((4-(5-(azetidin-1-yl-metyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)-3-flophenyl)5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt



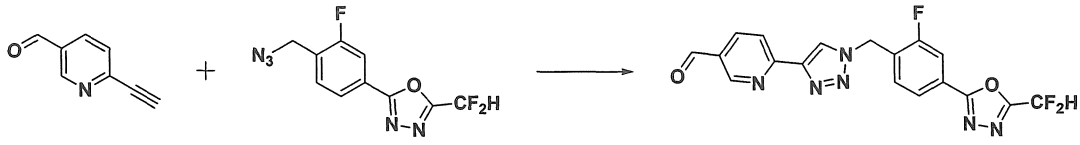
6-bromonicotinaldehyt (1,000 g, 5,376 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,151 g, 0,215 mmol), đồng iodua (I/II, 0,102 g, 0,538 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9, 9-diphenylxanten (Xantphos, 0,124 g, 0,215 mmol) được hòa tan trong trietylamin (15 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,836 mL, 5,914 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một miếng đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm. Sau đó, tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và cô đặc để thu được 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,400 g, 36,6%) ở dạng rắn màu nâu nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp 6-etynylnicotinaldehyt



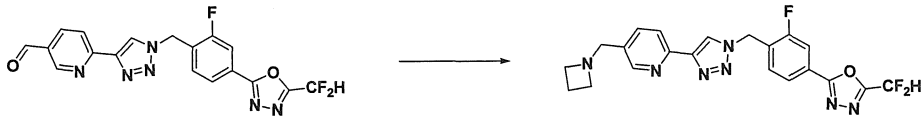
Hòa tan 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,370 g, 1,820 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (0,755 g, 5,459 mmol) trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được. ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và cô đặc để thu được 6-etynylnicotinaldehyt (0,200 g, 83,8%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 3] Tổng hợp 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt



6-etynylnicotinaldehyt (0,100 g, 0,763 mmol) được điều chế trong bước 2 và 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,205 g, 0,763 mmol) điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,076 mL, 0,076 mmol) và đồng sulfat (I/II, dung dịch 1,00 M, 0,038 mL, 0,038 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,190 g, 62,2%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 17532



6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,040 g, 0,104 mmol) được điều chế trong bước 3 và azetidin (0,020 g, 0,209 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,111 g, 0,522 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(5-(azetidin-1-yl-metyl) pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,021 g, 47,4%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 11,6, 9,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,41 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,19 (p, J = 7,3 Hz, 2H).; LRMS (ES) m/z 442,89 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 149 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 17532, ngoại trừ việc sử dụng 6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt và chất phản ứng của bảng 148.

【Bảng 148】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
498	17533	Pyrrolidin	58
499	17534	Dimetylamin	65
500	17535	4-metylpiperidin	63
501	17545	-	12
531	18185	(S)-(+)-3-flopyrrolidin	44
536	18260	(R)-(-)-3-flopyrrolidin	46

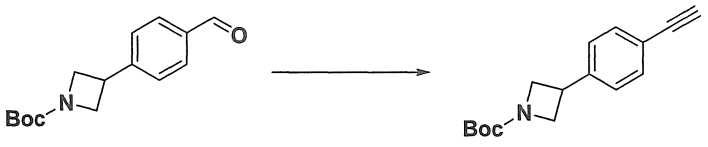
【Bảng 149】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
498	17533	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 11,3, 9,1 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 4H), 1,90 – 1,78 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 455,92 (M^+ + 1).
499	17534	1-(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridin-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,50 (s, 1H), 8,21 (s, J = 49,6 Hz,

		1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,30 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 429,92 (M^+ + 1).
500	17535	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,35 – 1,19 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 484,99 (M^+ + 1).
501	17545	(6-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)metanol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,04 – 7,88 (m, 4H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,72 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 403,30 (M^+ + 1).
531	18185	(S)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,31 – 5,08 (m, J = 56,8 Hz, 1H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 16,8, 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 15,3, 8,7 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 22,0, 14,4, 8,2 Hz, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 474,72 (M^+ + 1).
536	18260	(R)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 3H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,29 – 5,09 (m, J = 53,8 Hz, 1H), 3,76 (q, J = 13,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,36 (m, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 16,2, 8,5 Hz, 1H), 2,32 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 1,96 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 474,72 (M^+ + 1).

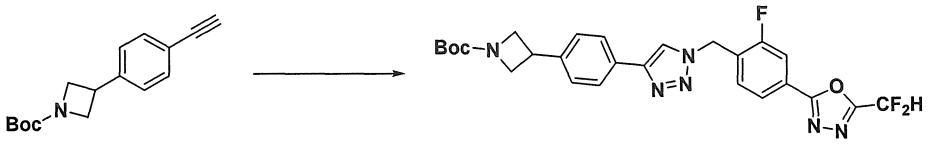
Ví dụ 502: Tổng hợp hợp chất 17698, 2-(4-((4-(4-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 3-(4-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat



Hòa tan dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,316 mL, 2,105 mmol) và kali cacbonat (0,529 g, 3,827 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó tert-butyl 3-(4-formylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,500 g, 1,913 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(4-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,287 g, 58,3 %) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 3-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat



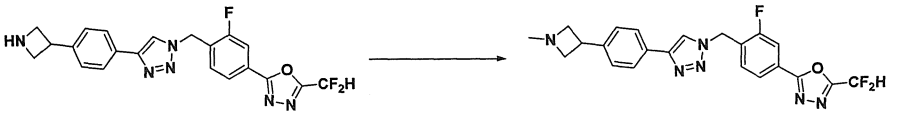
Tert-butyl 3-(4-etynylphenyl)azetidin-1-carboxylat (0,095 g, 0,369 mmol) được điều chế trong bước 1, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,099 g, 0,369 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,074 mL, 0,037 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,007 mL, 0,007 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,155 g, 79,7%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp 2-(4-((4-(4-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 3-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)azetidin-1-carboxylat (0,155 g, 0,294 mmol) được điều chế trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,225 mL, 2,944 mmol) trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó, sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(4-((4-(4-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,120 g, 95,6%, dầu màu vàng).

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 17698



2-(4-((4-(4-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 0,094 mmol) được điều chế trong bước 3 và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,019 mL, 0,188 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,060 g, 0,281 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(4-(1-xyclobutylazetidin-3-yl) phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,013 g, 31,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,98-3,80 (m, 3H), 3,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 441,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 151 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 17698, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-((4-(4-(azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 150.

【Bảng 150】

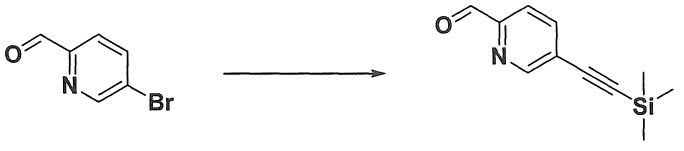
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
503	17699	Xyclobutanon	58
504	17700	Oxetan-3-on	82

【Bảng 151】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
503	17699	2-(4-((4-(4-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,84-3,75 (m, 3H), 3,35-3,33 (m, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H); MS (ESI) m/z 481,3 (M^+ + H).
504	17700	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 483,3 (M^+ + H).

Ví dụ 505: Tổng hợp hợp chất 17773, (S)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-((trimetylsilyl)etynyl)picolinaldehyt



5-bromopicolinaldehyt (2,000 g, 10,752 mmol), trimetylsilyl axetylen (3,039 mL, 21,504 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,755 g, 1,075 mmol), đồng iodua (I/II, 0,205 g, 1,075 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (0,282 g, 1,075 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (20 mL)/trietylamin (8 mL), được làm nóng ở 100°C trong 0,5 giờ bằng cách chiếu xạ bằng vi sóng, và kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một miếng đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm. Sau đó, tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%), và cô đặc để thu được 5-((trimetylsilyl)etynyl)picolinaldehyt (0,780 g, 35,7%) ở dạng rắn màu nâu nhạt.

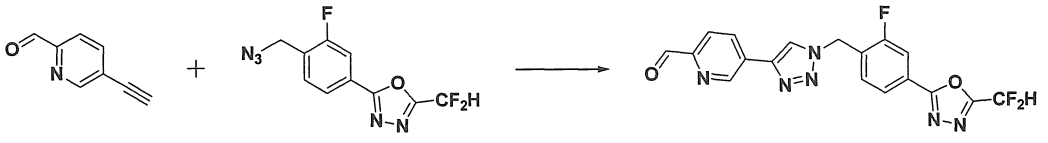
[Bước 2] 5-etynylpicolinaldehyt



Hòa tan 5-((trimetylsilyl)etynyl)picolindehyt (0,247 g, 1,215 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (0,504 g, 3,645 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được. ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào chất cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột

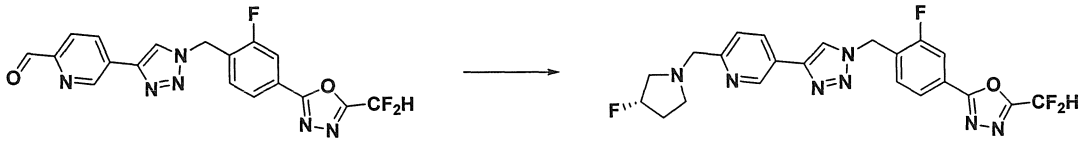
12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 5-etynylpicolinaldehyt (0,120 g, 75,3%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolindehyt



5-etynylpicolinaldehyt (0,150 g, 1,144 mmol) được điều chế trong bước 2 và 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,308 g, 1,144 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,114 mL, 0,114 mmol) và đồng sulfat (I/II, Dung dịch 0,50 M, 0,114 mL, 0,057 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinaldehyt (0,350 g, 76,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 17773



5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinaldehyt (0,040 g, 0,100 mmol) được điều chế trong bước 3, (S)-(+)-3-flopyrrolidin và axit clohydric (0,025 g, 0,200 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,106 g, 0,500 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp

hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được (S)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 61,3%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,34 – 5,09 (m, J = 55,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (dd, J = 25,6, 11,1 Hz, 2H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 2,26 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,79 (m, 1H).; LRMS (ES) m/z 474,28 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 153 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 17773, ngoại trừ việc sử dụng 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)picolinaldehyt và chất phản ứng của bảng 152.

【Bảng 152】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
506	17774	(R)-(-)-3-flopyrrolidin	67
507	17775	3, 3-diflopyrrolidin	67
508	17777	4,4-dimetylpiperidin	58
509	17778	4,4-diflopiperidin	53
525	18174	Azetidin	52
526	18175	Pyrrolidin	61
527	18176	Dimetylamin	51
528	18177	4-metylpiperidin	55

【Bảng 153】

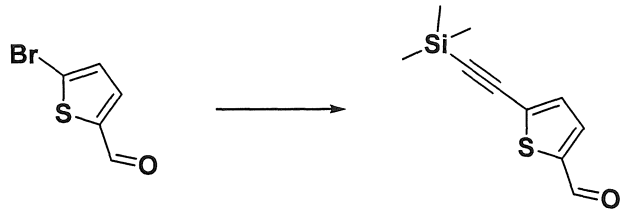
Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

506	17774	(R)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,34 – 5,09 (m, *J* = 55,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (dd, *J* = 25,6, 11,1 Hz, 2H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,26 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,79 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 474,21 (M^+ + 1).
507	17775	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(6-((3,3-diflopyrrolidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,26 (td, *J* = 15,4, 7,6 Hz, 2H); LRMS (ESI) m/z 492,32 (M^+ + 1).
508	17777	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(6-((4,4-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,40 – 1,30 (m, 4H), 0,91 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 498,17 (M^+ + 1).
509	17778	2-(diflometyl)-5-(4-((4-(6-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 4H), 2,07 – 1,88 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 506,29 (M^+ + 1).
525	18174	2-(4-((4-(6-(azetidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 12,0, 9,1 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,50 (s, 4H), 2,27 – 2,17 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 442,32 (M^+ + 1).
526	18175	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyridin-

		3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 11,9, 9,1 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 14,0, 6,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 1,86 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 456,76 (M^+ + 1).
527	18176	1-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridin-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 11,9, 9,1 Hz, 2H), 7,70 – 7,51 (m, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,33 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 430,77 (M^+ + 1).
528	18177	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 11,7, 9,1 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,3Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 484,74 (M^+ + 1).

Ví dụ 514: Tổng hợp hợp chất 17912,2-(4-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

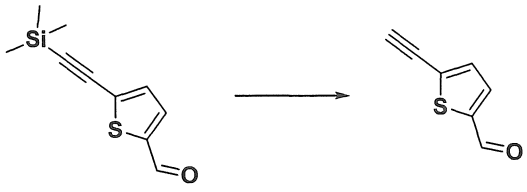
[Bước 1] 5-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt



5-bromothiophen-2-carbaldehyt (0,622 mL, 5,210 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,073 g, 0,104 mmol), đồng iodua (I/II, 0,010 g, 0,052 mmol) và dietylamin (10,778 mL, 104,199 mmol)) được hòa tan trong tetrahydrofuran, sau đó trimetylsilyl axetylen (0,810 mL, 5,731 mmol) được thêm vào dung dịch tạo thành ở 0°C, khuấy ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó chiết được thực hiện bằng dietyl ete. Lớp hữu

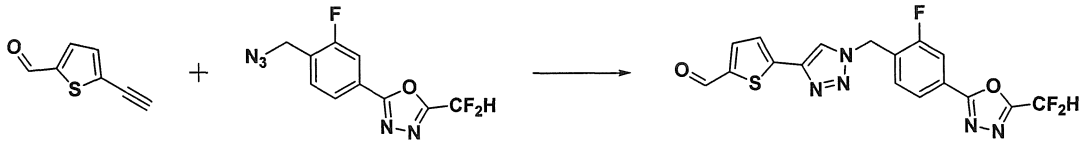
cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 5-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt (0,600 g, 55,3%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 5-etynylthiophen-2-carbaldehyt



Hòa tan 5-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt (0,550 g, 2,640 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,094 g, 7,919 mmol) trong metanol (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 5-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,300 g, 83,5%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

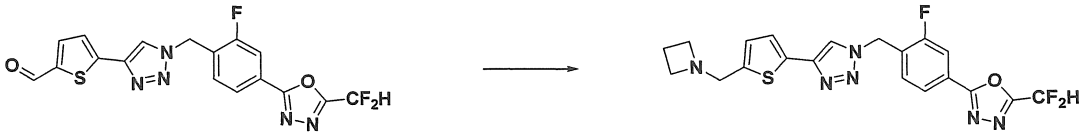
[Bước 3] Tổng hợp 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt



5-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,250 g, 1,836 mmol) được điều chế trong bước 2 và 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,494 g, 1,836 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,184 mL, 0,184 mmol) và đồng sunfat (I/II, dung dịch 0,50 M, 0,184 mL, 0,092 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa

bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 40%) và cô đặc để thu được 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,590 g, 79,3%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 17912



5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,050 g, 0,123 mmol) được điều chế trong bước 3, azetidin và axit clohydric (0,023 g, 0,247 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,131 g, 0,617 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,042 g, 76,3%) ở dạng rắn màu be.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,16 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,05 – 1,93 (m, 2H).; LRMS (ES) m/z 447,31 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 155 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 17912, ngoại trừ việc sử dụng 5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt và chất phản ứng của bảng 154.

【Bảng 154】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
515	17913	Pyrrolidin	72
516	17914	Dimetylamin	72
517	17915	4-metylpiperidin	71
518	17916	(S)-(+)-3-flopyrrolidin	76
519	17917	(R)-(-)-3-flopyrrolidin	72
520	17922	-	11

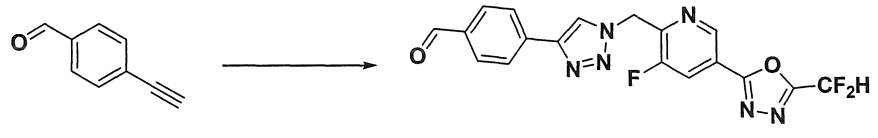
【Bảng 155】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
515	17913	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,51 – 2,43 (m, 4H), 1,71 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 461,34 (M^+ + 1).
516	17914	1-(5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) thiophen-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,19 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 435,26 (M^+ + 1).
517	17915	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,84 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 1H), 1,21 – 1,06 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 489,34 (M^+ + 1).
518	17916	(S)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s,

		1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,31 – 5,10 (m, J = 54,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 479,28 (M^+ + 1).
519	17917	(R)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,31 – 5,10 (m, J = 54,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 479,34 (M^+ + 1).
520	17922	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,29 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 406,67 (M^+ + 1).

Ví dụ 523: Tổng hợp hợp chất 18058, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

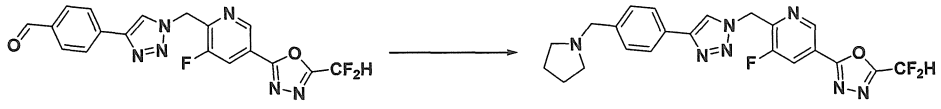
[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



4-etynylbenzaldehyt (0,050 mL, 0,423 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,114 g, 0,423 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,085 mL, 0,042 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,004 mL, 0,004 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào dung dịch

thu được và khuấy để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,089 g, 52,6%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18058

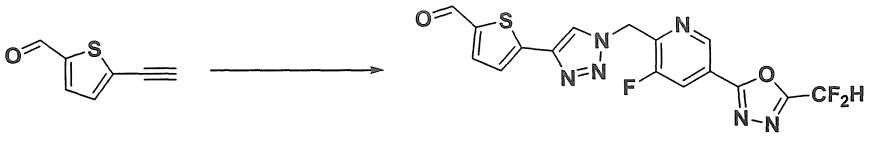


4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,089 g, 0,222 mmol) được điều chế trong bước 1, pyrrolidin (0,036 mL, 0,444 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,222 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL)/metanol (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,141 g, 0,666 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g, 31,6%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 238,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 456,4 (M^+ +1).

Ví dụ 524: Tổng hợp hợp chất 18059, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt



5-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,060 g, 0,441 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,119 g, 0,441 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,088 mL, 0,044 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,004 mL, 0,004 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,075 g, 41,9%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18059



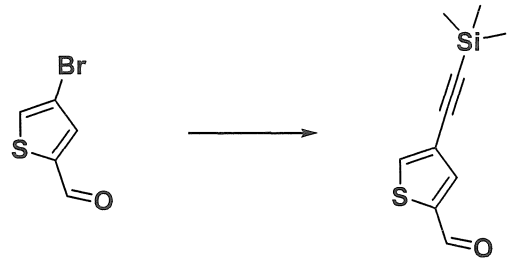
5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,075 g, 0,185 mmol) được điều chế trong bước 1, pyrrolidin (0,030 mL, 0,369 mmol) và axit axetic (0,011 mL, 0,185 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL)/metanol (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,117 g, 0,554 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(5-

(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,023 g, 27,0 %) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,66-2,64 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 462,4 (M^+ +1).

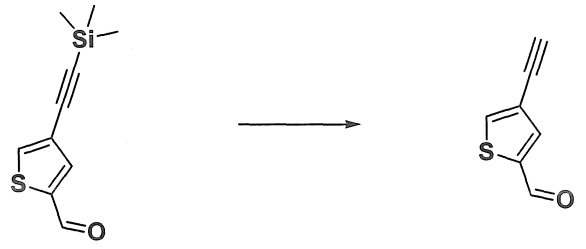
Ví dụ 529: Tổng hợp hợp chất 18178, 2-(4-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 4-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt



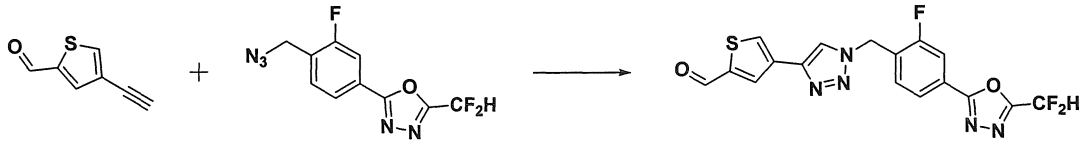
4-bromothiophen-2-carbaldehyt (2,000 g, 10,420 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,366 g, 0,521 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,198 g, 1,042 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15 mL)/trietylamin (15 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (2,209 mL, 15,630 mmol) được thêm vào dung dịch tạo thành ở nhiệt độ phòng, đồng thời khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một miếng đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất giảm. Sau đó, tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 4-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt (1,200 g, 55,3%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 4-etynylthiophen-2-carbaldehyt



Hòa tan 4-((trimetylsilyl)etynyl)thiophen-2-carbaldehyt (1,500 g, 7,199 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (2,985 g, 21,598 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào chất cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 4-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,650 g, 66,3%) ở dạng rắn màu vàng.

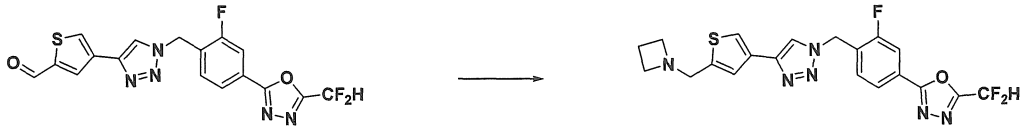
[Bước 3] Tổng hợp 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt



4-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,150 g, 1,102 mmol) được điều chế trong bước 2 và 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,297 g, 1,102 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2 được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,110 mL, 0,110 mmol) và đồng sunfat (I/II, dung dịch 0,50 M, 0,110 mL, 0,055 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-

2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,370 g, 82,9%) ở dạng rắn màu be.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 18178



4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,040 g, 0,099 mmol) được điều chế trong bước 3 và azetidin (0,011 g, 0,197 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,105 g, 0,493 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được 2-(4-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 45,4%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 11,0, 9,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 4H), 2,21 – 2,09 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 447,69 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 157 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18178, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt và chất phản ứng của bảng 156.

【Bảng 156】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)

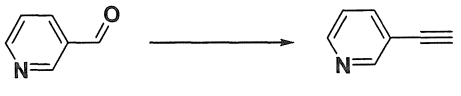
530	18180	(R)-(-)-3-flopyrrolidin	46
532	18187	Pyrrolidin	48
533	18188	Dimetylamin	44

【Bảng 157】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
530	18180	(R)-2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 11,0, 9,1 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,29 – 5,07 (m, 1H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 25,3, 15,5 Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 30,6, 11,7, 5,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 14,9, 8,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 1H); LRMS (ESI) m/z 479,73 (M^+ + 1).
532	18187	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 11,0, 9,1 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,64 (s, 4H), 1,85 (dd, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 4H); LRMS (ESI) m/z 461,68 (M^+ + 1).
533	18188	1-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) thiophen-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,8, 9,1 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,31 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 435,69 (M^+ + 1).

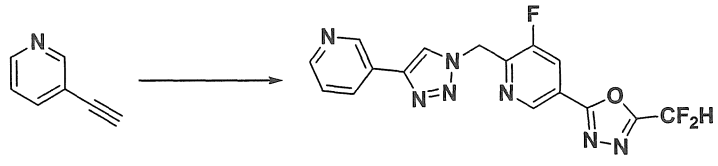
Ví dụ 537: Tổng hợp hợp chất 18305, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 3-etynylpyridin



Hòa tan dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,462 mL, 3,081 mmol) và kali cacbonat (0,774 g, 5,602 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó nicotindehyt (0,263 mL, 2,801 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 3-etynylpyridin (0,130 g, 45,0%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18305



3-etynylpyridin (0,130 g, 1,261 mmol) được điều chế trong ví dụ 1, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,341 g, 1,261 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,252 mL, 0,126 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,013 mL, 0,013 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (5 mL) và hexan (50 mL) được thêm vào phần cô đặc thu được và khuấy để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,121 g, 25,7%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,06 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,54 (m, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,6 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 374,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 159 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả trong quy trình tổng hợp các hợp chất 3835, 4487, 4488 và 18305 bằng cách sử dụng

hợp chất azit 1-2 và hợp chất axetylen 2-3 trong bảng 158 cho các chất phản ứng và sử dụng phản ứng nhấp nháy của nó.

【Bảng 158】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
48	3837	4-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	71
49	3838	6-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	41
50	3839	4-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	32
51	3840	4-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	28
52	3841	5-etynyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	44
53	3842	4-etynyl-1-metyl-1H-indazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	27
54	3843	6-etynyl-1H-benzo[d]imidazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	35
55	3844	3-etynylpyridin-2(1H)-on	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	40
56	3845	5-etynylpyridin-2(1H)-on	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	40
64	3866	4-(3-etynylphenyl)morpholin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	45
65	3867	1-(3-etynylphenyl)-4-metylpiperazin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	33
68	3881	2-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	81
69	3882	2-clo-5-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	87
70	3883	3-clo-5-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	92

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
71	3884	3-etynyl-5-metylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	62
90	3925	5-etynyl-2-metylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	76
149	4071	7-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	67
150	4072	5-etynyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
151	4073	5-etynylbenzofuran	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	79
152	4074	5-etynylbenzo[b]thiophen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	49
153	4075	1-(3-etynylphenyl)-1H-imidazol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	67
154	4076	6-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	72
155	4077	6-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	64
156	4078	4-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	59
157	4079	4-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	70
158	4080	5-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	41
159	4081	7-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	48
160	4082	7-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	42
161	4104	4-(2-etynylphenyl)morpholin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	52
162	4105	4-(4-etynylphenyl)morpholin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	54
163	4106	1-(2-etynylphenyl)-4-metylpiperazin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	47

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
164	4107	1-(4-etynylphenyl)-4-metylpiperazin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	51
172	4135	5-etynyl-1H-indol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	79
174	4178	2-etynyl-3-flopyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	72
175	4179	2-etynyl-4-flopyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	52
176	4180	5-bromo-2-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	71
177	4181	3-etynyl-4-metylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
178	4182	3-bromo-5-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	90
179	4183	2-bromo-5-etynylpyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	56
180	4184	4-etynyl-3-flopyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	73
181	4185	4-etynyl-2-flopyridin	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	81
205	4284	1-(4-etynylphenyl)-1H-imidazol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	66
206	4285	1-(4-etynylphenyl)-1H-1,2,4-triazol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	58
207	4286	1-(2-etynylphenyl)-1H-1,2,4-triazol	2-(4-(azidometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	74
210	4289	5-etynyl-2-metyl-1H-indol	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	62
363	4489	1-(diflometyl)-3-etynylbenzen	2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	90
485	17198	7-etynylimidazo[1,2-a]pyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	68
486	17201	2-etynylimidazo[1,2-a]pyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	58

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng (axetylen)	Chất phản ứng (azit)	Hiệu suất (%)
489	17263	2-bromo-6-etynylpyridin	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	74
510	17848	2-etynylthiazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	73
511	17851	5-etynylthiazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	68
512	17854	2-etynyl-4-metylthiazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	81
513	17857	2-etynyl-5-metylthiazol	2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol	75

【Bảng 159】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
48	3837	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 356,1 (M^+ +1).
49	3838	2-(6-((4-(1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,21 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J* = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 3,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,3 (M^+ +1).
50	3839	2-(6-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,68 – 7,41 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,2 (M^+ +1).
51	3840	2-(6-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-

		yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 – 8,48 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 51,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,1 (M^+ +1).
52	3841	2-(6-((4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 9,22 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,77 – 8,70 (m, 2H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 51,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 6,52 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,4 (M^+ +1).
53	3842	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H),6,01(s,2H); LRMS (ES) m/z 409,2 (M^+ +1).
54	3843	2-(6-((4-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,19 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,28 – 8,12 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 2H), 5,93 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,2 (M^+ +1).
55	3844	3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2(1H)-on ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 – 9,16 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,42 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 372,2 (M^+ +1).
56	3845	5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2(1H)-on ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,41 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 372,2 (M^+ +1).
64	3866	4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,5 Hz, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 4H), 3,26 – 3,19 (m, 4H); LRMS

		(ES) m/z 440,3 (M^+ +1).
65	3867	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,33 – 3,27 (m, 4H), 2,71 – 2,64 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 453,3 (M^+ +1).
68	3881	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,20 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,49 (dt, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (tt, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,45 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 5,98 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 356,2 (M^+ + H).
69	3882	2-(6-((4-(6-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,20 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,96-8,86 (m, 2H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 2,7, 0,8 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 390,2 (M^+ + H).
70	3883	2-(6-((4-(5-clopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,20 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J* = 1,9, 0,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (dd, *J* = 2,3, 0,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,3, 1,9 Hz, 1H), 7,73-7,44 (m, 2H), 5,98 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 390,1 (M^+ + H).
71	3884	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(5-metylpyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9,20 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,91-8,86 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (td, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,37 (q, *J* = 0,7 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 370,2 (M^+ + H).
90	3925	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 9,34 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 370,2 (M^+ + H).

149	4071	2-(6-((4-(1H-indol-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,2 (M^+ +1).
150	4072	2-(6-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dt, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 – 7,06 (m, 1H), 5,92 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 394,3 (M^+ +1).
151	4073	2-(6-((4-(benzofuran-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 395,3 (M^+ +1).
152	4074	2-(6-((4-(benzo[b]thiophen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 411,3 (M^+ +1).
153	4075	2-(6-((4-(3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,80 – 7,57 (m, 4H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 421,4 (M^+ +1).
154	4076	2-(4-((4-(1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 393,2 (M^+ +1).
155	4077	2-(4-((4-(1H-indol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 411,2 (M^+ +1).
156	4078	2-(4-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,04 (m, 1H), 5,84 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 393,3 (M^+ +1).
157	4079	2-(4-((4-(1H-indol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,043 g, 70,5%) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 411,4 (M^+ +1).
158	4080	2-(4-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 393,2 (M^+ +1).
159	4081	2-(4-((4-(1H-indol-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 393,1 (M^+ +1).
160	4082	2-(4-((4-(1H-indol-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,9, 7,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 411,3 (M^+ +1).
161	4104	4-(2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,9, 7,5, 1,7 Hz, 1H),

		7,26-7,16 (m, 2H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,85 (s, 2H), 3,82-3,73 (m, 4H), 2,96-2,86 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 440,4 (M^+ +1).
162	4105	4-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)morpholin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,2H), 5,82 (s, 2H), 3,96-3,85 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 440,4 (M^+ +1).
163	4106	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 0,3H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,2H), 5,84 (s, 2H), 2,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,59-2,36 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 453,2 (M^+ +1).
164	4107	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,3H), 5,81 (s, 2H), 3,34-3,23 (m, 4H), 2,60 (dd, *J* = 16,1, 11,1 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 453,1 (M^+ +1).
172	4135	2-(4-((4-(1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 10,4 Hz, 3H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 51,5 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 411,91 (M^+ +1).
174	4178	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 9,27 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 10,8, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,6, 4,7, 4,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 374,3 (M^+ + H).
175	4179	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 9,27 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (dd, *J* = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2

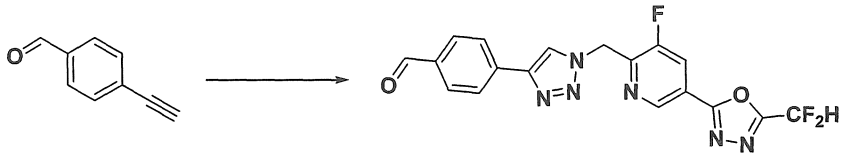
		Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,4, 5,7, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 374,0 (M^+ + H).
176	4180	2-(6-((4-(5-bromopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,2, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,26 (td, J = 51,6, 5,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 434,3 (M^+ + H).
177	4181	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(4-metylpyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 2H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 2,56 (d, J = 0,7 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 370,3 (M^+ + H).
178	4182	2-(6-((4-(5-bromopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57-8,49 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,2; 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H)); LRMS (ESI) m/z 434,2 (M^+ +H).
179	4183	2-(6-((4-(6-bromopyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 434,3 (M^+ + H).
180	4184	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,57-8,47 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 6,4, 5,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 374,3 (M^+ + H).
181	4185	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-flopyridin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,3, 2,0, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,56 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,96

		(s, 2H); LRMS (ESI) m/z 374,4 (M^+ + H).
205	4284	2-(6-((4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 – 8,48 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,73 – 7,44 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,96 (s, 2H)); LRMS (ES) m/z 421,2 (M^+ +1).
206	4285	2-(6-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 – 7,44 (m, 2H), 5,96 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 422,9 (M^+ +1).
207	4286	2-(6-((4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (pd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 3H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,85 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 422,2 (M^+ +1).
210	4289	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(2-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 9,28 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,39-7,12 (m, 2H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,90 (s, 2H)), 2,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 408,3 (M^+ + H).
363	4489	2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-(diflometyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,10 – 7,92 (m, 3H), 7,47 (ddd, *J* = 23,1, 15,2, 7,9 Hz, 3H), 7,10 – 6,47 (m, 2H), 5,81 (s, 2H); LRMS (ES) m/z (M++1).
485	17198	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 – 7,89 (m, 4H), 7,68 (dt, *J* = 27,7, 7,7 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 412,34 (M^+ +1).
486	17201	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8,71 – 8,24 (m, 2H), 7,99 (dd, *J*

		= 11,8, 8,9 Hz, 3H), 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 8H), 6,98 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,87 (s, 119H), 3,33 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 196H), 3,30 – 3,16 (m, 6H), 1,93 (s, 5H), 1,24 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 412,34 (M^+ +1).
489	17263	2-(4-((4-(6-bromopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); LRMS (ESI) m/z 451,1 (M^+ + H).
510	17848	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(thiazol-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 2H), 7,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H);; LRMS (ES) m/z 379,64 (M^+ +1).
511	17851	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(thiazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 379,63 (M^+ +1).
512	17854	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(4-metylthiazol-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 51,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 393,63 (M^+ +1).
513	17857	2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(5-metylthiazol-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,56 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 393,63 (M^+ +1).

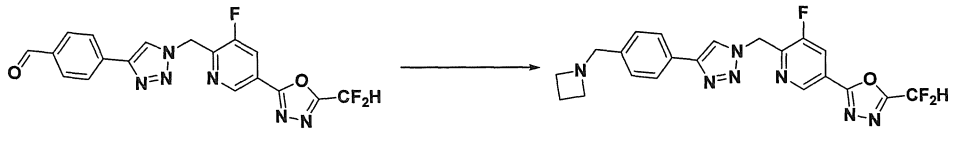
Ví dụ 538: Tổng hợp hợp chất 18306, 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



4-etynylbenzaldehyt (0,200 g, 1,537 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,415 g, 1,537 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,307 mL, 0,154 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,015 mL, 0,015 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (5 mL) và hexan (50 mL) được thêm vào và khuấy phần cô đặc thu được để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,367 g, 59,7%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18306



4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,090 g, 0,225 mmol) được điều chế trong bước 1, azetidin (0,030 mL, 0,450 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,225 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,143 g, 0,674 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-

yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 50,4%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41-7,14 (m, 3H), 6,00 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,40 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,21-2,14 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 442,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 161 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18306, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 160.

【Bảng 160】

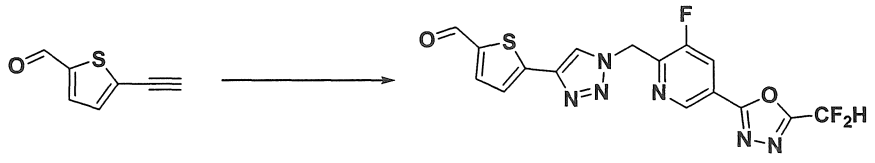
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
539	18307	4-metylpiperidin	60
540	18308	Dimetylamin	58

【Bảng 161】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
539	18307	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 1200,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,92 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 484,4 (M^+ + H).
540	18308	1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 430,3 (M^+ + H).

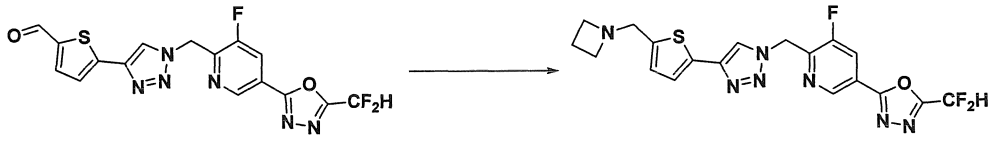
Ví dụ 541: Tổng hợp hợp chất 18309, 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt



5-etynylthiophen-2-carbaldehyt (0,171 mL, 1,469 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,397 g, 1,469 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,294 mL, 0,147 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,015 mL, 0,015 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (5 mL) và hexan (50 mL) được thêm vào và khuấy phần cô đặc thu được để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,370 g, 62,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18309



5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (0,090 g, 0,221 mmol) được điều chế trong bước 1, azetidin (0,030 mL, 0,443 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,221 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,141 g, 0,664 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp

phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,042 g, 42,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 4H), 2,18-2,11 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 448,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 163 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18309, ngoại trừ việc sử dụng 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt và chất phản ứng của bảng 162.

【Bảng 162】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
542	18310	4-metylpiperidin	84
543	18311	Dimetylamin	24

【Bảng 163】

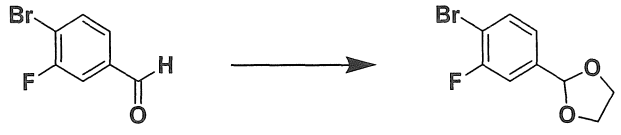
Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
542	18310	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(5-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 490,5 (M^+ + H).
543	18311	1-(5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-

		yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)thiophen-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,32 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 436,3 (M^+ + H).

Ví dụ 544: Tổng hợp hợp chất 18327

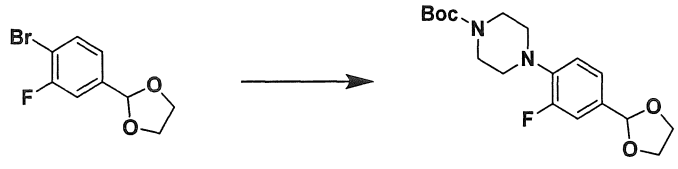
2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flo-4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(4-bromo-3-flophenyl)-1,3-dioxolan



Hòa tan 4-bromo-3-flobenzaldehyt (10,000 g, 49,259 mmol), axit p-toluensulfonic (0,094 g, 0,493 mmol) và etylen glycol (13,157 mL, 59,110 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(4-bromo-3-flophenyl)-1,3-dioxolan (11,410 g, 93,8%) ở dạng lỏng trong suốt.

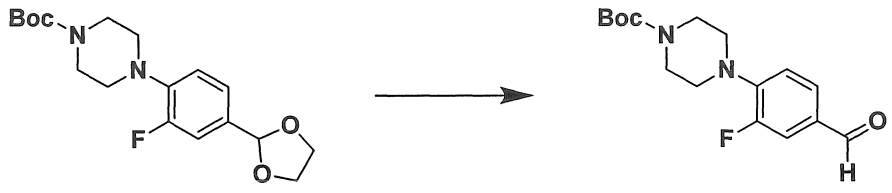
[Bước 2] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



2-(4-bromo-3-flophenyl)-1,3-dioxolan (5,000 g, 20,238 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,523 g, 24,286 mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi

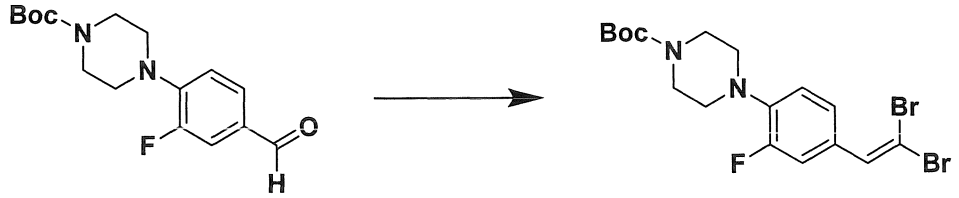
($Pd_2(dba)_3$, 0,185 g, 0,202 mmol), rac-BINAP (0,252 g, 0,405 mmol) và NaOBut (3,890 g, 40,476 mmol) được hòa tan trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu dung dịch thu được trong 18 giờ, và sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (7.200 g, 101,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat



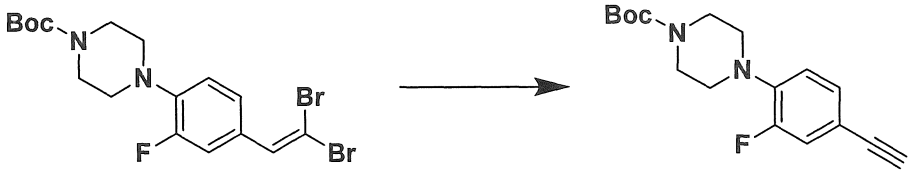
Tert-butyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (7,200 g, 20,431 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M, 61,292 mL, 61,292 mmol) được hòa tan trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô để thu được tert-butyl 4-(2-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (6,550 g, 104,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



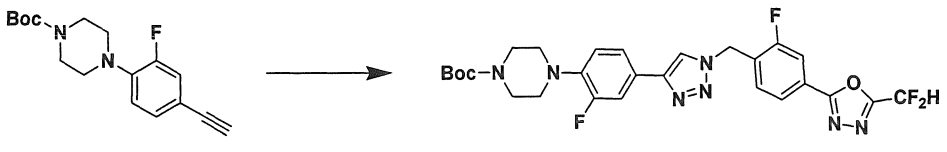
Hòa tan tert-butyl 4-(2-flo-4-formylphenyl)piperazin-1-carboxylat (6,550 g, 21,242 mmol), cacbon tetrabromua (14,089 g, 42,484 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (16,715 g, 63,726 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl) piperazin-1-carboxylat (5,670 g, 57,5%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 5] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



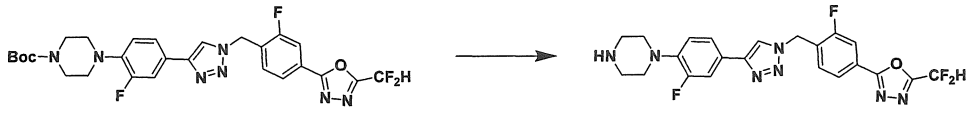
Tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (5,670 g, 12,215 mmol) và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido [1,2-a]azepin (DBU, 7,307 mL, 48,861 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được, và sau đó thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (1,100 g, 29,6%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat



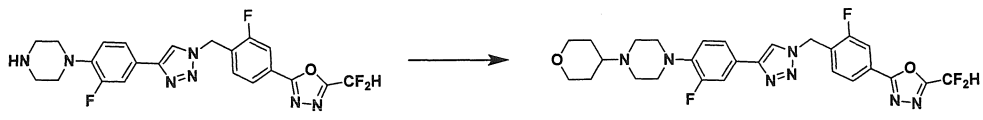
Tert-butyl 4-(4-etynyl-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,430 g, 1,413 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,418 g, 1,554 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,004 g, 0,014 mmol) và natri ascorbat (0,028 g, 0,141 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (20 mL)/nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,330 g, 40,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 7] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 4-(4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,380 g, 0,663 mmol) và axit trifloaxetic (0,507 mL, 6,625 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol, 0,300 g, 95,6%, dầu màu vàng).

[Bước 8] Tổng hợp hợp chất 18327



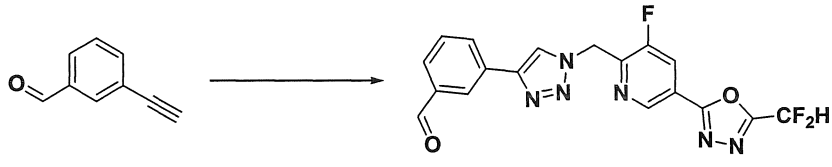
2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,169 mmol), tetrahydro-4H-pyran-4-on

(0,034 g, 0,338 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,072 g, 0,338 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(3-flo-4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 37,2%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ d 7,91 ~ 7,88 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 ~ 7,42 (m, 3H), 7,04 ~ 6,79 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 0,0 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 2,0 Hz, 4H), 2,53 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,68 ~ 1,58 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 558,4 (M^+ +1).

Ví dụ 545: Tổng hợp hợp chất 18457, 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

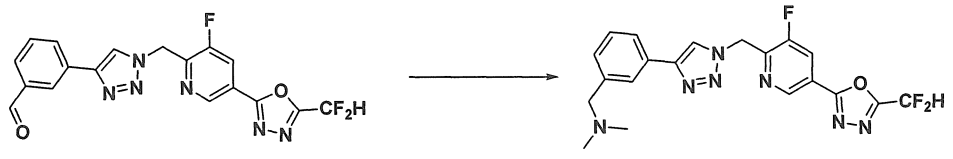
[Bước 1] Tổng hợp 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



3-etynylbenzaldehyt (0,200 g, 1,537 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,415 g, 1,537 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,307 mL, 0,154 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,015 mL, 0,015 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến

10%) và cô đặc để thu được 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,420 g, 68,3%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18457



Hòa tan 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,100 g, 0,250 mmol), dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,250 mL, 0,500 mmol) và axit axetic (0,014 mL, 0,250 mmol) trong diclometan (1 mL), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,159 g, 0,749 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 1-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,031 g, 28,9%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 430,4 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 165 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18457 bằng cách sử dụng 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 164.

【Bảng 164】

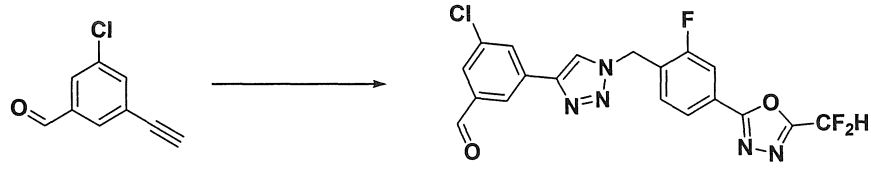
Ví dụ	Hợp chất số	chất phản ứng	Hiệu suất (%)
546	18459	4-metylpiperidin	55

【Bảng 165】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
546	18459	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,14 (m, 3H), 6,01 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 484,4 (M^+ + H).

Ví dụ 548: Tổng hợp hợp chất 18483, 1-(3-clo-5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

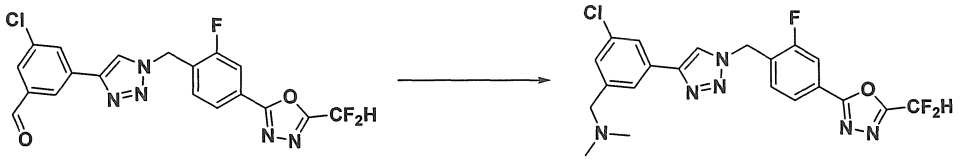
[Bước 1] Tổng hợp 3-clo-5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



3-clo-5-etynylbenzaldehyt (0,112 g, 0,680 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,183 g, 0,680 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,136 mL, 0,068 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,007 mL, 0,007 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước tert amoni clorua được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%)

và cô đặc để thu được 3-clo-5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,110 g, 37,3%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18483

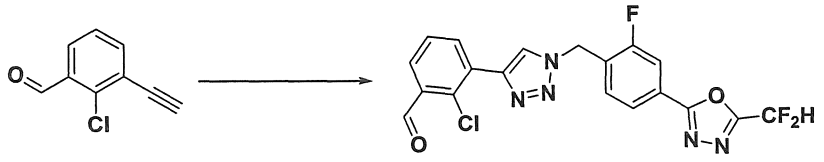


3-clo-5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,055 g, 0,127 mmol) được điều chế trong bước 1, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,127 mL, 0,254 mmol) và axit axetic (0,007 mL, 0,127 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,081 g, 0,380 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 1-(3-clo-5-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,041 g, 69,9%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 463,3 (M^+ +1).

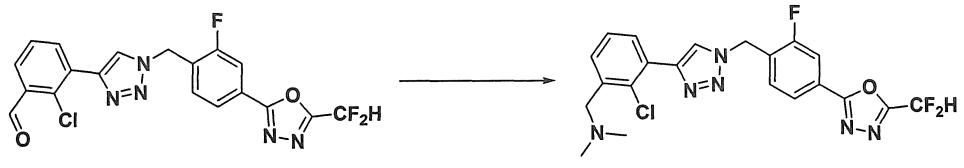
Ví dụ 549: Tổng hợp hợp chất 18554, 1-(2-clo-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 2-clo-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-clo-3-etynylbenzaldehyt (0,095 g, 0,577 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,156 g, 0,577 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,115 mL, 0,058 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,006 mL, 0,006 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (1 mL)/nước (1 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy phần cô đặc thu được để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-clo-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,046 g, 18,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18554

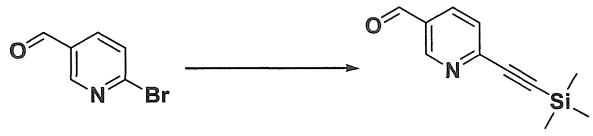


2-clo-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,046 g, 0,106 mmol) ở bước 1, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,106 mL, 0,212 mmol) và axit axetic (0,006 mL, 0,106 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,067 g, 0,318 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và được cô đặc, sau đó tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được 1-(2-clo-3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,014 g, 28,5%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,33 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 463,3 (M^+ +1).

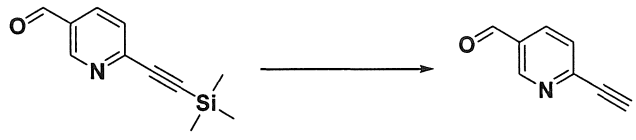
Ví dụ 550: Tổng hợp hợp chất 18622, 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt



6-bromonicotinaldehyt (1,000 g, 5,376 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,189 g, 0,269 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,102 g, 0,538 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL)/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (1,081 mL, 8,064 mmol) được thêm vào dung dịch tạo thành ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,527 g, 48,3%) ở dạng rắn màu vàng.

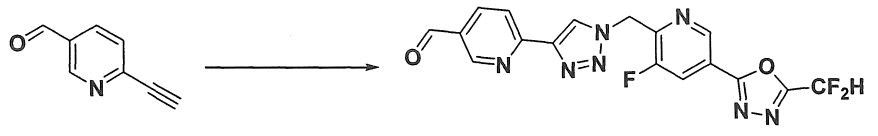
[Bước 2] Tổng hợp 6-etynylnicotinaldehyt



Hòa tan 6-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,527 g, 2,595 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,076 g, 7,785 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được. ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan

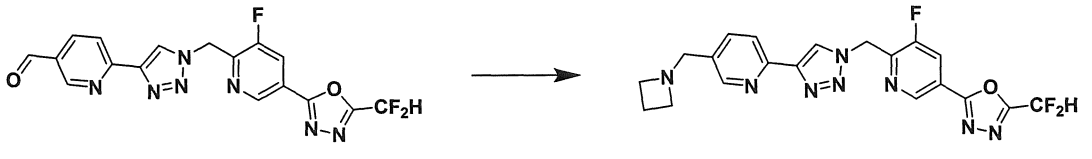
= 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 6-etynylnicotinaldehyt (0,340 g, 99,9%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt



6-etynylnicotinaldehyt (0,150 g, 1,144 mmol) được điều chế trong ví dụ 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,309 g, 1,144 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,229 mL, 0,114 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,011 mL, 0,011 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (3 mL)/nước (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (3 mL) và hexan (50 mL) được thêm vào và khuấy phần cô đặc thu được để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,138 g, 30,1%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 18622



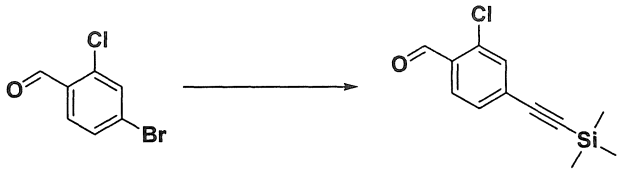
6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,050 g, 0,125 mmol) được điều chế trong bước 3, azetidin (0,017 mL, 0,249 mmol) và axit axetic (0,007 mL, 0,125 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,079 g, 0,374 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản

ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,016 g, 29,0%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 9,5, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 443,4 (M^+ +1).

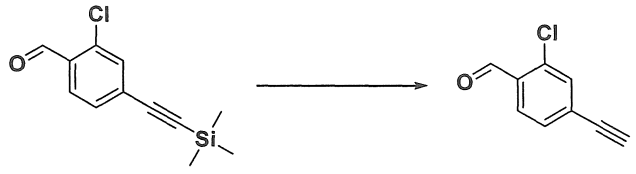
Ví dụ 551: Tổng hợp hợp chất 18711, 1-(2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt



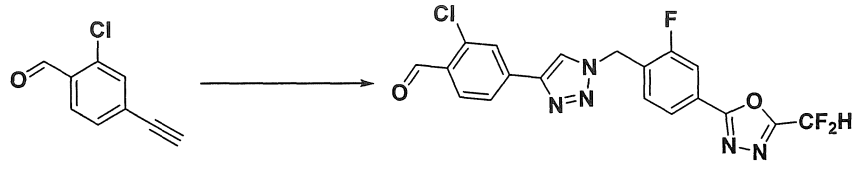
4-bromo-2-clobenzaldehyt (1,000 g, 4,557 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,160 g, 0,228 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,087 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL)/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,917 mL, 6,835 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (1,000 g, 92,7%) ở dạng lỏng màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 2-clo-4-etynylbenzaldehyt



Hòa tan 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (1,000 g, 4,224 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,751 g, 12,671 mmol) trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,528 g, 76,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp 2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,170 g, 1,033 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,278 g, 1,033 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,207 mL, 0,103 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,010 mL, 0,010 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy phần cô đặc thu được để lọc ra chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,332 g, 74,1%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 18711



2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,080 g, 0,184 mmol) ở bước 3, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,184 mL, 0,369 mmol) và axit axetic (0,011 mL, 0,184 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,117 g, 0,553 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 1-(2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,024 g, 28,1%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,32 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 463,2 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 167 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18711, ngoại trừ việc sử dụng 2-clo-4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 166.

【Bảng 166】

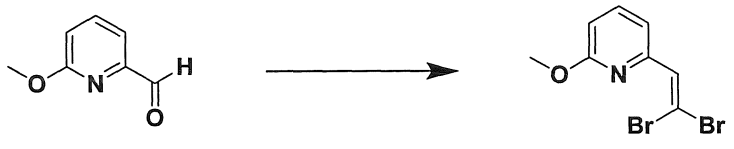
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
552	18712	Azetidin	27
553	18713	Pyrrolidin	29

【Bảng 167】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
552	18712	2-(4-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,40 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 2,20-2,13 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 475,4 (M^+ + H).
553	18713	2-(4-((4-(3-clo-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,24 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,69 (s, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 489,3 (M^+ + H).

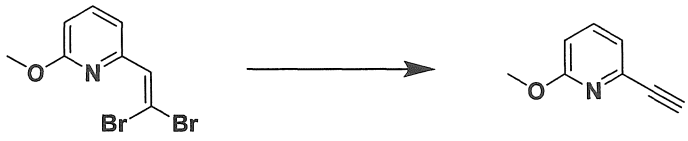
Ví dụ 554: Tổng hợp hợp chất 18736, 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(2,2-dibromovinyl)-6-metoxypyridin



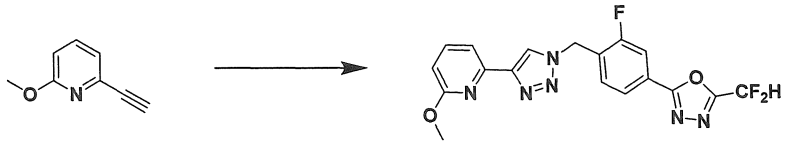
Hòa tan 6-metoxypicolinaldehyt (0,200 g, 1,458 mmol), cacbon tetrabromua (0,967 g, 2,917 mmol) và triphenylphosphin triphenylphosphin (1,148 g, 4,375 mmol) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và cô đặc để thu được 2-(2,2-dibromovinyl)-6-metoxypyridin (0,180 g, 42,1%) ở dạng dầu màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp 2-etynyl-6-metoxypyridin



2-(2,2-dibromovinyl)-6-metoxypyridin (0,200 g, 0,683 mmol) và 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (DBU, 0,306 mL, 2,048 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-etynyl-6-metoxypyridin (0,090 g, 99,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 18736

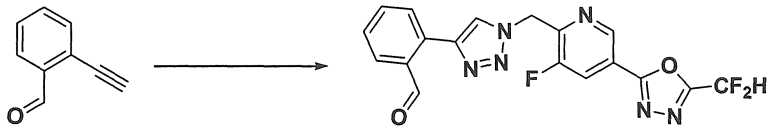


2-etynyl-6-metoxypyridin (0,100 g, 0,751 mmol), 2-(4-(azidometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,202 g, 0,751 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 2, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,008 mmol) và natri ascorbat (0,015 g, 0,075 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-((4-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 11,6%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J = 8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

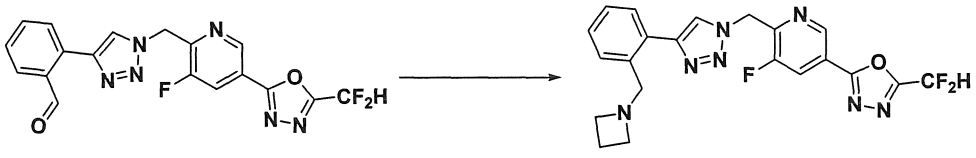
Ví dụ 555 Tổng hợp hợp chất 18822, 2-(6-((4-(2-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-etynylbenzaldehyt (0,100 g, 0,768 mmol), (6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,208 g, 0,768 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,154 mL, 0,077 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,008 mL, 0,008 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,108 g, 35,1%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18822



2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,050 g, 0,125 mmol) được điều chế trong bước 1, azetidin (0,017 mL, 0,250 mmol) và axit axetic (0,007 mL, 0,125 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,079 g, 0,375 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ

trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(2-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,010 g, 18,1%) ở dạng dầu màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,42-7,14 (m, 3H), 6,04 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 4H), 2,17-2,10 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 442,4 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 169 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18822, ngoại trừ việc sử dụng 2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 168.

【Bảng 168】

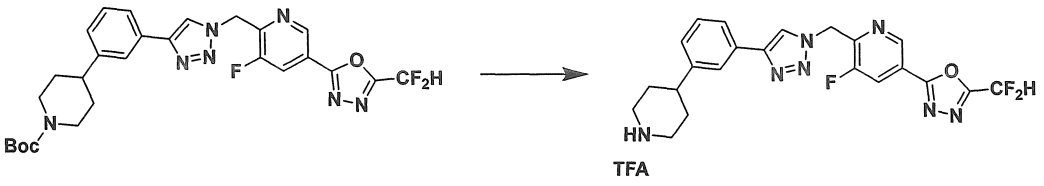
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
556	18823	Pyrrolidin	18

【Bảng 169】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
556	18823	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,14 (m, 3H), 6,04 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 1,84 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 456,4 (M^+ + H).

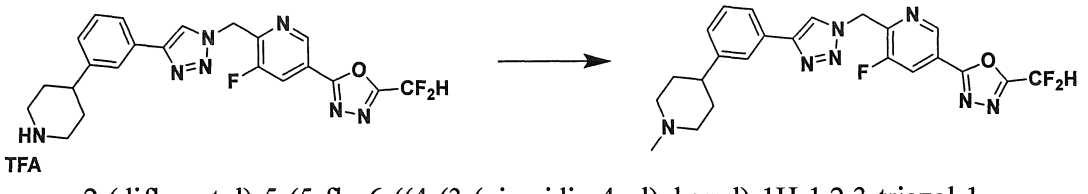
Ví dụ 558: Tổng hợp hợp chất 18869, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,320 g, 0,576 mmol) tương ứng với hợp chất 18868 theo ví dụ 557 và axit trifloaxetic (0,132 mL, 1,728 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 mL)) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat, 0,300 g, 94,3%, dầu màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18869



2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat (0,050 g, 0,091 mmol) được điều chế trong bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,032 mL, 0,181 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó thêm formaldehyt (0,005 g, 0,181 mmol) vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,027 g, 63,5%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J = 8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 171 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18869, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat và chất phản ứng của bảng 170.

【Bảng 170】

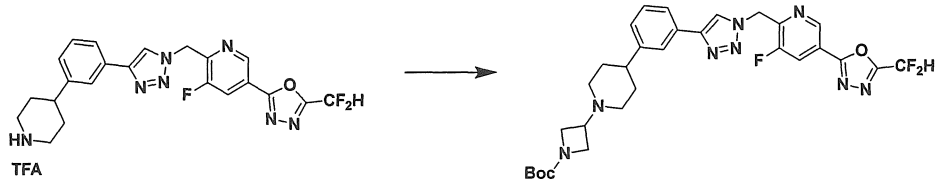
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
559	18870	Xyclobutanon	73
560	18871	Oxetan-3-on	54

【Bảng 171】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
559	18870	2-(6-((4-(3-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 2H), 7,09 (s, 0,2H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,2H), 5,89 (s, 2H), 3,11 (brs, 2H), 2,84 (brs, 1H), 2,59 (brs, 1H), 2,19 – 1,91 (m, 10H), 1,79 – 1,68 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 510,43 (M^+ +1).
560	18871	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2 H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,2 H), 5,89 (s, 2H), 4,70 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 2,92 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 1,98

		– 1,91 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 512,13 (M^+ +1).

Ví dụ 561: Tổng hợp hợp chất 18872, tert-butyl 3-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat

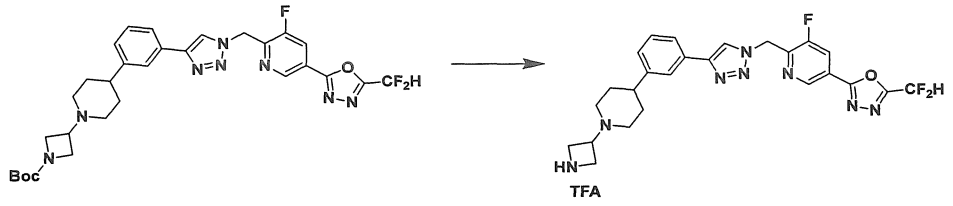


2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat (0,120 g, 0,217 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 558, tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,045 g, 0,260 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,076 mL, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,138 g, 0,650 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được tert-butyl 3-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl) azetidin-1-carboxylat (0,100 g, 75,5%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J = 8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

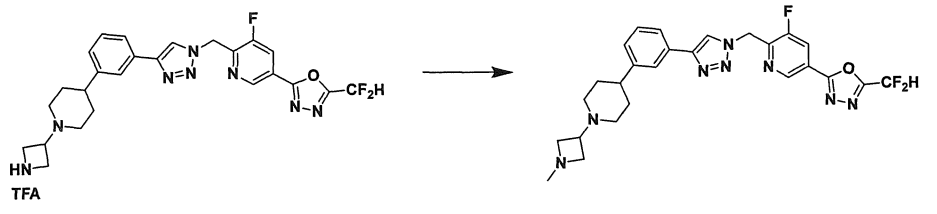
Ví dụ 562: Tổng hợp hợp chất 18877, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 2-(6-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 3-(4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,100 g, 0,164 mmol) được điều chế trong ví dụ 561 và axit trifloaxetic (0,050 mL, 0,655 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(6-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat, 0,090 g, 90,5%, dầu màu vàng)

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18877



2-(6-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat (0,045 g, 0,074 mmol) được điều chế trong bước 1 và formaldehyt (0,004 g, 0,148 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,031 g, 0,148 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-

(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,019 g, 48,9%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J = 8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 173 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18877, ngoại trừ việc sử dụng 2-(6-((4-(3-(1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat và chất phản ứng của bảng 172.

【Bảng 172】

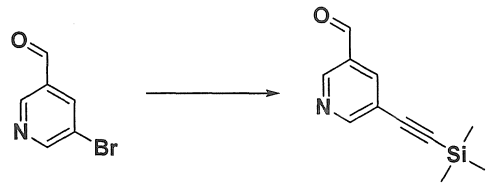
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
563	18878	Xyclobutanon	50

【Bảng 173】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
563	18878	2-(6-((4-(3-(1-(1-xyclobutylazetidin-3-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,2 H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,2 H), 5,89 (s, 2H), 3,84 (brs, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,47 – 3,43 (m, 1H), 3,22 – 3,19 (m, 3H), 2,87 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,56 – 2,54 (m, 1H), 2,13 – 2,09 (m, 3H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,71 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 565,46 (M^+ +1).

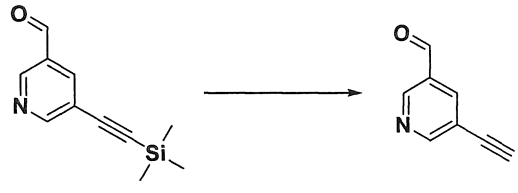
Ví dụ 564: Tổng hợp hợp chất 18882, 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 5-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt



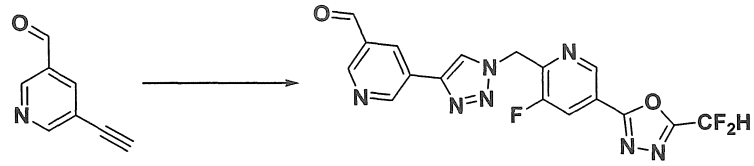
5-bromonicotinaldehyt (0,300 g, 1,613 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,057 g, 0,081 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,031 g, 0,161 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 mL)/trietylamin (1 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,324 mL, 2,419 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 5-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,097 g, 29,6%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 5-etynylnicotinaldehyt



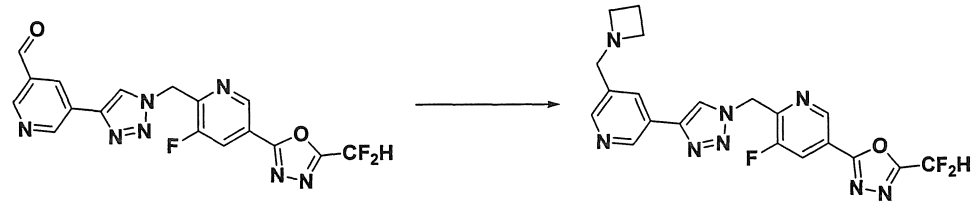
Hòa tan 5-((trimetylsilyl)etynyl)nicotinaldehyt (0,097 g, 0,477 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (0,198 g, 1,431 mmol) trong metanol (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được. ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và cô đặc để thu được 5-etynylnicotinaldehyt (0,023 g, 36,8%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 3] Tổng hợp 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt



5-etynylnicotinaldehyt (0,023 g, 0,175 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,047 g, 0,175 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,035 mL, 0,018 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,002 mL, 0,002 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (0,5 mL)/nước (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,035 g, 49,7%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 18882



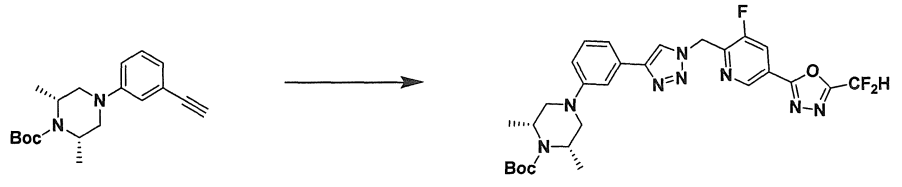
5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nicotinaldehyt (0,035 g, 0,087 mmol) được điều chế trong bước 3, azetidin (0,012 mL, 0,174 mmol) và axit axetic (0,005 mL, 0,087 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,055 g, 0,262 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước

natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(5-(azetidin-1-ylmetyl)pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,014 g, 36,3%) ở dạng rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,38 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 2,21-2,13 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 443,6 (M^+ +1).

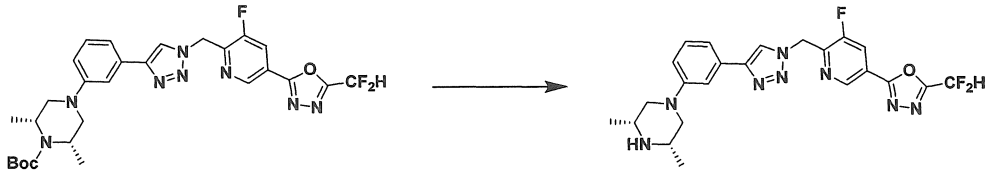
Ví dụ 565: Tổng hợp hợp chất 18893, 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,954 mmol) được điều chế trong bước 5 của ví dụ 321, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,387 g, 1,431 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,010 mmol) và natri ascorbat (0,019 g, 0,095 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (4 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và cô đặc để thu được tert-butyl (2R,6S)-4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,400 g, 71,7%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18893

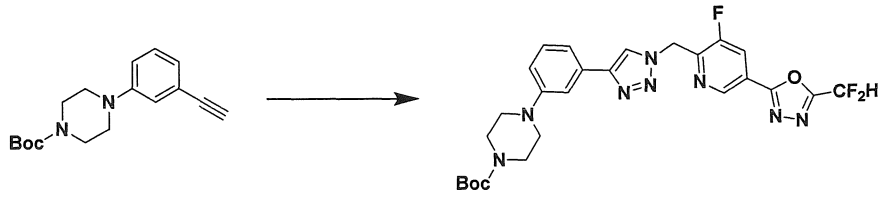


Tert-butyl (2R,6S)-4-(3-etynylphenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,954 mmol), 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,387 g, 1,431 mmol), đồng(II) sulfat pentahydrat (0,002 g, 0,010 mmol) và natri ascorbat (0,019 g, 0,095 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (4 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,400 g, 71,7%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 ~ 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 ~ 6,82 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,54 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,59 ~ 2,54 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 485,8 (M^+ +1).

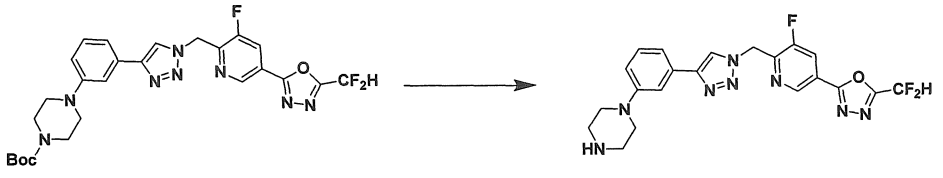
Ví dụ 570: Tổng hợp hợp chất 18924, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



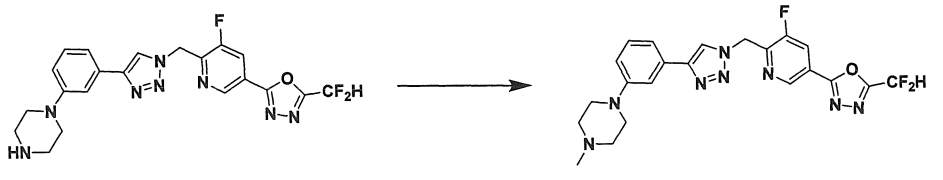
Tert-butyl 4-(3-etynylphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 1,048 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 117, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,425 g, 1,571 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,003 g, 0,010 mmol) và natri ascorbat (0,021 g, 0,105 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (4 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,400 g, 68,6%) ở dạng rắn màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Hòa tan tert-butyl 4-(3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,500 g, 0,898 mmol) và axit trifloaxetic (0,688 mL, 8,984 mmol) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol, 0,400 g, 97,5%, chất rắn màu nâu).

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 18924



2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,100 g, 0,219 mmol), formaldehyt (0,013 g, 0,438 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,093 g, 0,438 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,035 g, 34,0%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 ~ 7,21 (m, 2H), 7,07 ~ 6,81 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,32 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,74 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 471,7 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 175 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18924, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 174.

【Bảng 174】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
571	18926	Propan-2-on	39

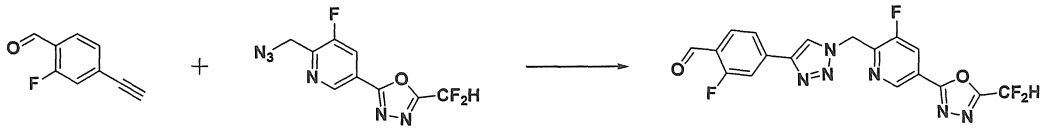
【Bảng 175】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
571	18926	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl) pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,07-6,80 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,01 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z

		499,8 (M^+ +1).

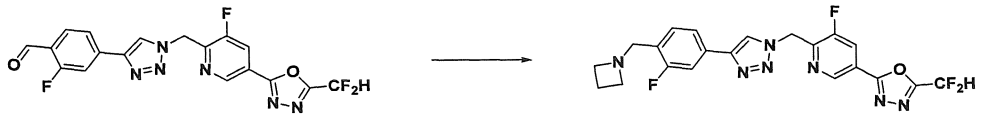
Ví dụ 572: Tổng hợp hợp chất 18947, 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flobenzaldehyt



4-etynyl-2-flobenzaldehyt (0,200 g, 1,350 mmol) và 2-(6-(azidometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,365 g, 1,350 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490 được hòa tan trong tert-butanol (2 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri ascorbat (dung dịch 1,00 M, 0,135 mL, 0,135 mmol) và đồng sulfat (I/II, dung dịch 0,50 M, 0,135 mL, 0,068 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 70%) và cô đặc để thu được 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flobenzaldehyt (0,420 g, 74,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 2] Tổng hợp hợp chất 18947



4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flobenzaldehyt (0,050 g, 0,120 mmol) được điều chế trong bước 1, azetidin (0,014 g, 0,239 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,127 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan.

Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 100 đến 80%) và cô đặc để thu được 2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,028 g, 51,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 2H), 6,01 (s, J = 1,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 4H), 2,20 – 2,06 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 461,58 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 177 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 18947, ngoại trừ việc sử dụng 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flobenzaldehyt và chất phản ứng của bảng 176.

【Bảng 176】

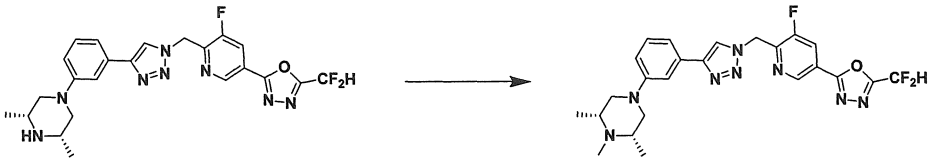
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
573	18948	Pyrrolidin	51
574	18949	Dimetylamin	33
575	18950	Piperidin	36

【Bảng 177】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
573	18948	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-flo-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 12,6, 9,5, 1,6 Hz, 3H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,6 Hz, 2H), 6,01 (s, J = 5,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,64 (s, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 475,76 (M^+ +1).

574	18949	1-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-flophenyl)-N,N-dimetylmetanamin ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 12,6, 9,5, 1,6 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 6,01 (s, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,30 (s,6H); LRMS (ES) m/z 449,86 (M^+ +1).
575	18950	2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-flo-4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl) metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 12,5, 9,4, 1,6 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 51,6 Hz, 2H), 6,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,52 (s, 4H), 1,69 – 1,56 (m, 4H), 1,48 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 489,75 (M^+ +1).

Ví dụ 576: Tổng hợp hợp chất 18961, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



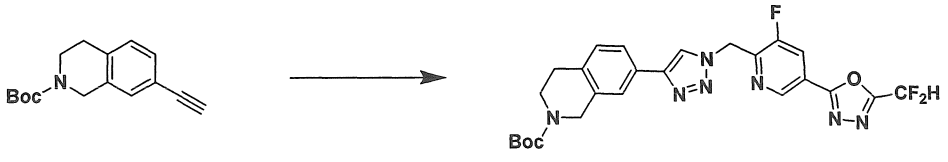
2-(diflometyl)-5-(6-((4-(3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,100 g, 0,206 mmol) được điều chế trong bước 2 của ví dụ 569, formaldehyt (0,012 g, 0,413 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,087 g, 0,413 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,040 g, 38,9%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 ~ 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 ~ 6,82 (m, 2H), 5,85

(s, 2H), 3,54 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,59 ~ 2,54 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 499,7 (M^+ +1).

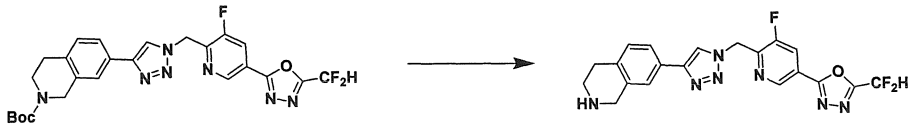
Ví dụ 577: Tổng hợp hợp chất 19002, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Tert-butyl 7-etynyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,350 g, 1,360 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 261, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,441 g, 1,632 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, đồng(II) sulfat pentahydrat (0,003 g, 0,014 mmol) và natri ascorbat (0,027 g, 0,136 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (4 mL)/nước (2 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và cô đặc để thu được tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,630 g, 87,8%) ở dạng rắn màu nâu.

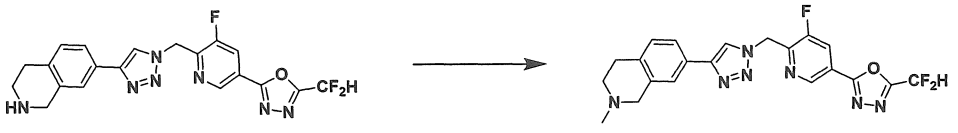
[Bước 2] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Tert-butyl 7-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,630 g, 1,194 mmol) và

axit trifloaxetic (0,915 mL, 11,943 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,500 g, 98,0%) ở dạng dầu màu nâu.

[Bước 3] Tổng hợp hợp chất 19002



2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,070 g, 0,164 mmol), formaldehyt (0,010 g, 0,328 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,069 g, 0,328 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thực hiện chiết bằng diclometan, sau đó được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,020 g, 27,7%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 ~ 7,50 (m, 2H), 7,14 ~ 6,81 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,96 (t, J = 0,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 0,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 442,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 179 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 19002, ngoại trừ việc sử dụng 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol và chất phản ứng của bảng 178.

【Bảng 178】

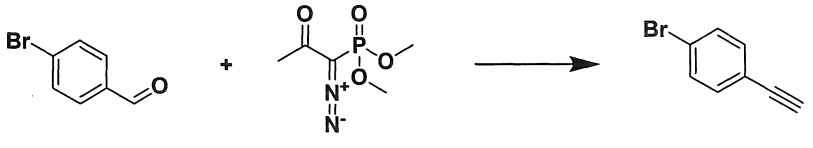
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
578	19004	Xyclobutanon	28

【Bảng 179】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
578	19004	2-(6-((4-(2-xyclobutyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,92 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,15-2,10 (m, 4H), 1,79-1,69 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 482,4 (M^+ +1).

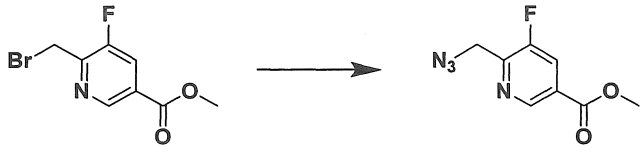
Ví dụ 580: Tổng hợp hợp chất 19087, 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

[Bước 1] Tổng hợp 1-bromo-4-etynylbenzen



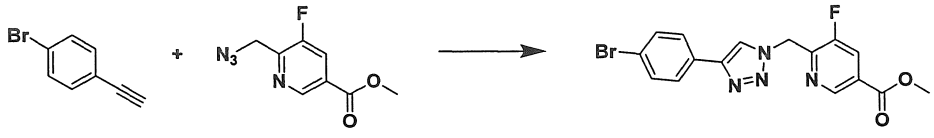
4-bromobenzaldehyt (1,000 g, 5,405 mmol), kali cacbonat (0,896 g, 6,486 mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,142 g, 5,945 mmol) được hòa tan trong metanol (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (1-bromo-4-etynylbenzen, 0,800 g, 81,8%, chất rắn màu vàng).

[Bước 2] Tổng hợp metyl 6-(azidometyl)-5-flonicotinat



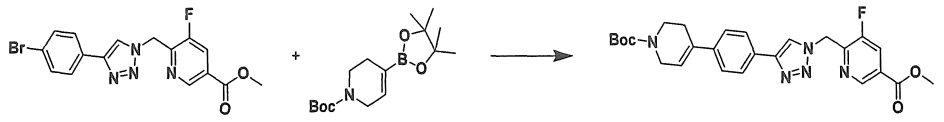
Metyl 6-(bromometyl)-5-flonicotinat (1,000 g, 4,031 mmol) và natri azit (0,315 g, 4,838 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch tạo thành ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%), và cô đặc để thu được metyl 6-(azidometyl)-5-flonicotinat (0,650 g, 76,7%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 3] Tổng hợp metyl 6-((4-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat



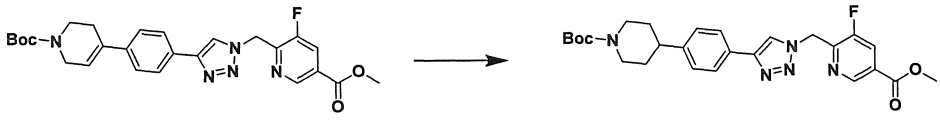
1-bromo-4-etynylbenzen (0,400 g, 2,210 mmol) được điều chế trong bước 1, metyl 6-(azidometyl)-5-flonicotinat (0,441 g, 2,099 mmol) được điều chế trong bước 2, natri ascorbat (dung dịch 1,00 M trong H_2O, 0,221 mL, 0,221 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 0,50 M trong H_2O, 0,044 mL, 0,022 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó, khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%), và cô đặc để thu được metyl 6-((4-(4-bromophenyl)-1H-1,2, 3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,300 g, 34,7%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat



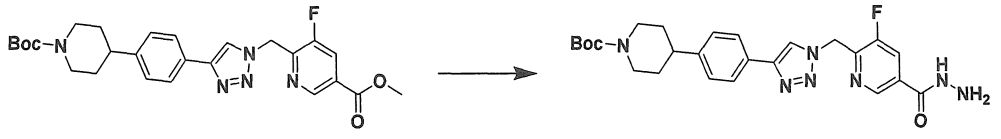
Metyl 6-((4-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,500 g, 1,278 mmol) được điều chế trong bước 3, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,474 g, 1,534 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (0,090 g, 0,128 mmol) và natri cacbonat (0,271 g, 2,556 mmol) được trộn trong N,N-dimetylformamit (10 mL)/nước (5 mL) ở 80°C, sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một tấm đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó nước được đổ vào phần cô đặc thu được và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,290 g, 46,0%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 5] Tổng hợp metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat



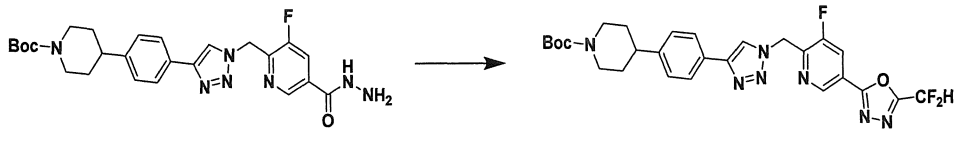
Metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,290 g, 0,588 mmol) được điều chế trong bước 4 được hòa tan trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một tấm đệm xelit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi phần lọc thu được dưới áp suất giảm, và sau đó tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,150 g, 51,5%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 6] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-((3-flo-5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



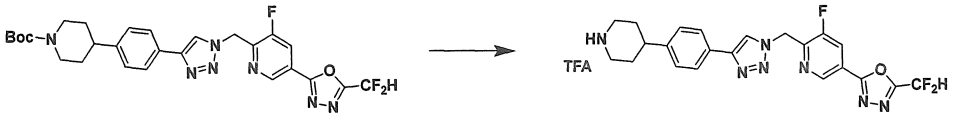
Metyl 6-((4-(4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flonicotinat (0,150 g, 0,303 mmol) được điều chế trong bước 5 và hydrazin monohydrat (0,147 mL, 3,027 mmol) được hòa tan trong etanol (20 mL) ở 90°C, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, sau đó kết thúc phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (tert-butyl 4-(4-(1-((3-flo-5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat, 0,140 g, 93,3%, chất rắn màu trắng).

[Bước 7] Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(4-(1-((3-flo-5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,303 mmol) được điều chế trong bước 6, imidazol (0,062 g, 0,908 mmol) và 2,2-difloaxetic anhydrit (0,113 mL, 0,908 mmol) được trộn trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu hỗn hợp thu được trong 12 giờ và làm nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và cô đặc để thu được tert-butyl 4-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,100 g, 59,5%) ở dạng rắn màu trắng.

[Bước 8] Tổng hợp 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)piperidin-1-carboxylat (0,100 g, 0,180 mmol) được điều chế trong bước 7 và axit trifloaxetic (0,041 mL, 0,540 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó sử dụng sản phẩm thu được mà không cần thêm quy trình tinh chế (2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat, 0,090 g, 87,8%, dầu màu vàng).

[Bước 9] Tổng hợp hợp chất 19087



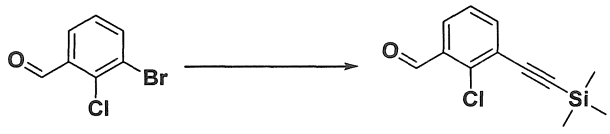
2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol 2,2,2-trifloaxetat (0,080 g, 0,140 mmol) được điều chế trong bước 8 được hòa tan trong diclometan (5 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và thêm N,N-diisopropyletylamin (0,049 mL, 0,281 mmol), formaldehyt (0,008 g, 0,281 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,089 g, 0,421 mmol) và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và cô đặc để thu được 2-(diflometyl)-5-(5-flo-6-((4-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 44,0%) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,10 (q, J =

8,2, 6,4 Hz, 4H), 2,68 – 2,54 (m, 9H), 2,23 (ddd, J = 21,2, 10,3, 4,7 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 578,4 (M^+ +1).

Ví dụ 581: Tổng hợp hợp chất 19088, 1-(2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 2-clo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt



3-bromo-2-clobenzaldehyt (1,000 g, 4,557 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,160 g, 0,228 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,087 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL))/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,917 mL, 6,835 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 2-clo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,718 g, 66,6%) ở dạng lỏng màu cam.

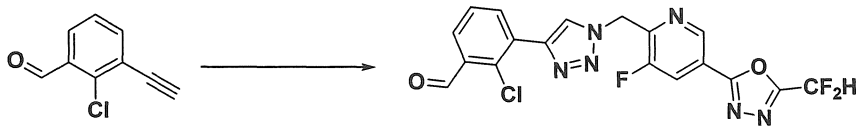
[Bước 2] Tổng hợp 2-clo-3-etynylbenzaldehyt



Hòa tan 2-clo-3-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,718 g, 3,032 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,257 g, 9,097 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan

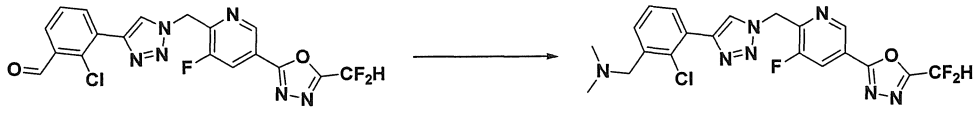
= 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-clo-3-etynylbenzaldehyt (0,480 g, 96,2%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp 2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-clo-3-etynylbenzaldehyt (0,480 g, 2,916 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,788 g, 2,916 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,583 mL, 0,292 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,029 mL, 0,029 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,210 g, 16,6%) ở dạng rắn màu xanh lá.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 19088



2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,100 g, 0,230 mmol) được điều chế trong bước 3, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,230 mL, 0,460 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,230 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,146 g, 0,690 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat

bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 1-(2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,076 g, 71,2%) ở dạng rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,14 (m, 2H), 6,04 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,34 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 464,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 181 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 19088, ngoại trừ việc sử dụng 2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 180.

【Bảng 180】

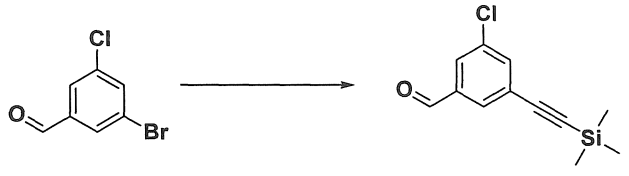
Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
582	19089	Pyrrolidin	10

【Bảng 181】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
582	19089	2-(6-((4-(2-clo-3-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,14 (m, 2H), 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,71-2,68 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 490,3 (M^+ + H).

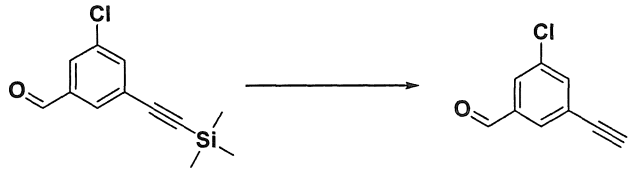
Ví dụ 583: Tổng hợp hợp chất 19090, 1-(3-clo-5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 3-clo-5-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt



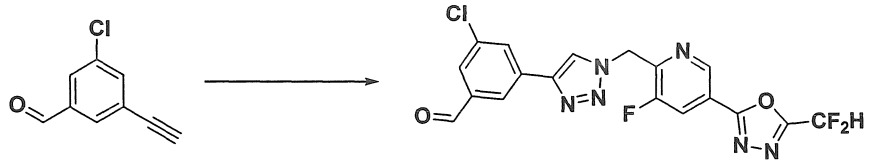
3-bromo-5-clobenzaldehyt (1,000 g, 4,557 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,160 g, 0,228 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,087 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL))/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,917 mL, 6,835 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 3-clo-5-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (1,019 g, 94,5%) ở dạng lỏng màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 3-clo-5-etynylbenzaldehyt



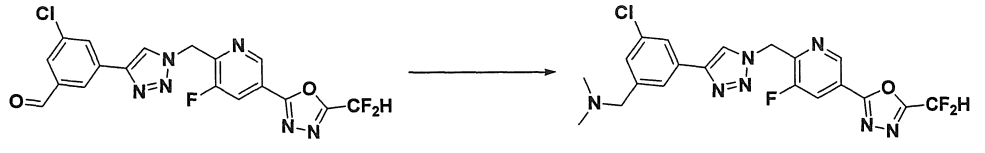
Hòa tan 3-clo-5-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (1,019 g, 4,304 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,784 g, 12,911 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 3-clo-5-etynylbenzaldehyt (0,530 g, 74,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp 3-clo-5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



3-clo-5-etynylbenzaldehyt (0,530 g, 3,220 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,870 g, 3,220 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,644 mL, 0,322 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,032 mL, 0,032 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 3-clo-5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,571 g, 40,8%) ở dạng rắn màu xanh lá.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 19090



3-clo-5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,100 g, 0,230 mmol) được điều chế trong bước 3, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,230 mL, 0,460 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,230 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,146 g, 0,690 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ

được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 1-(3-clo-5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,067 g, 62,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37-7,37 (m, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H),2,29(s,6H);; LRMS (ES) m/z 464,3 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 183 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 19090, ngoại trừ việc sử dụng 2-clo-3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 182.

【Bảng 182】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
584	19091	Azetidin	14
585	19092	Pyrrolidin	42
586	19093	4-metylpiperidin	76

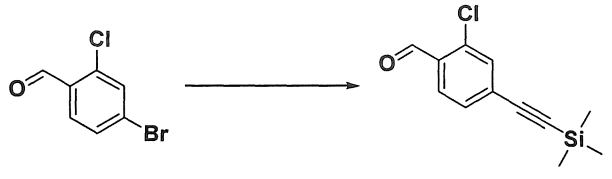
【Bảng 183】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
584	19091	2-(6-((4-(3-(azetidin-1-ylmetyl)-5-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 2,20-2,12 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 476,4 (M^+ + H).
585	19092	2-(6-((4-(3-clo-5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol

		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,41-7,14 (m, 2H), 6,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,63-2,61 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 490,3 (M^+ + H).
586	19093	2-(6-((4-(3-clo-5-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40-7,14 (m, 2H), 6,01 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,67 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,33-1,23 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LRMS (ESI) m/z 518,4 (M^+ + H).

Ví dụ 587: Tổng hợp hợp chất 19094, 1-(2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt



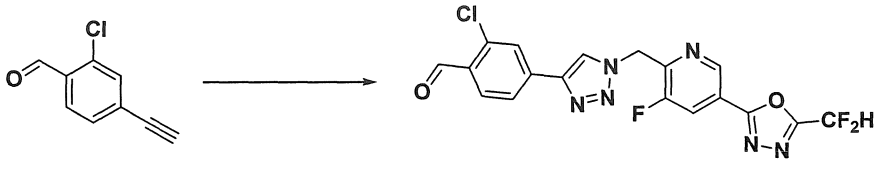
4-bromo-2-clobenzaldehyt (1,000 g, 4,557 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,160 g, 0,228 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,087 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL))/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,917 mL, 6,835 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,691 g, 64,0%) ở dạng lỏng màu nâu.

[Bước 2] Tổng hợp 2-clo-4-etynylbenzaldehyt



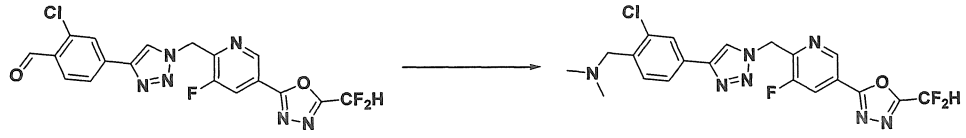
Hòa tan 2-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,691 g, 2,918 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,210 g, 8,755 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 2-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,380 g, 79,1%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp 2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



2-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,380 g, 2,309 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,624 g, 2,309 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,462 mL, 0,231 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,023 mL, 0,023 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,537 g, 53,5%) ở dạng rắn màu xanh lá.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 19094



2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,100 g, 0,230 mmol) được điều chế trong bước 3, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,230 mL, 0,460 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,230 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,146 g, 0,690 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 1-(2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,072 g, 67,5%) ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,33 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 464,3 (M^+ +1).

Hợp chất trong bảng 185 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 19094, ngoại trừ việc sử dụng 2-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 184.

【Bảng 184】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
588	19096	Pyrrolidin	36

【Bảng 185】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)
588	19096	2-(6-((4-(3-clo-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 2H), 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 490,3 (M^+ + H).

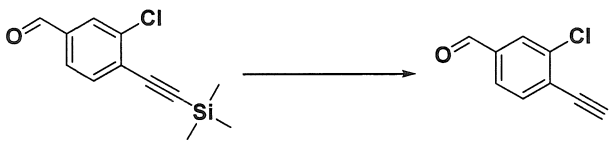
Ví dụ 589: Tổng hợp hợp chất 19098, 1-(3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin

[Bước 1] Tổng hợp 3-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt



4-bromo-3-clobenzaldehyt (1,000 g, 4,557 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (0,160 g, 0,228 mmol) và đồng iodua (I/II, 0,087 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL))/trietylamin (4 mL), sau đó trimetylsilyl axetylen (0,917 mL, 6,835 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%), và cô đặc để thu được 3-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,736 g, 68,2%) ở dạng lỏng màu cam.

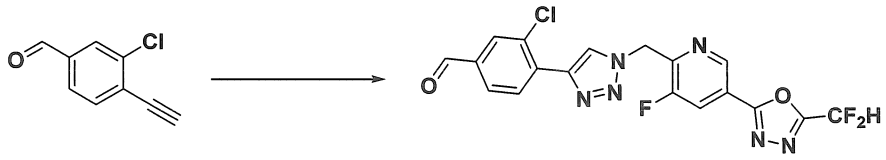
[Bước 2] Tổng hợp 3-clo-4-etynylbenzaldehyt



Hòa tan 3-clo-4-((trimetylsilyl)etynyl)benzaldehyt (0,736 g, 3,109 mmol) được điều chế trong bước 1 và kali cacbonat (1,289 g, 9,326 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt

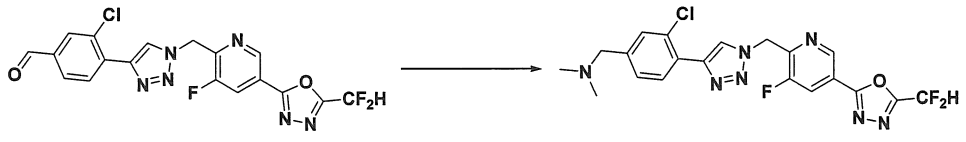
độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và cô đặc để thu được 3-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,398 g, 77,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

[Bước 3] Tổng hợp 3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt



3-clo-4-etynylbenzaldehyt (0,230 g, 1,397 mmol) được điều chế trong bước 2, 2-(6-(azidometyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,378 g, 1,397 mmol) được điều chế trong bước 1 của ví dụ 490, natri ascorbat (dung dịch 0,50 M trong nước, 0,279 mL, 0,140 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (dung dịch 1,00 M trong nước, 0,014 mL, 0,014 mmol)) được hòa tan trong tert-butanol (5 mL)/nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 10%) và cô đặc, sau đó diclometan (5 mL) và hexan (100 mL) được thêm vào và khuấy dung dịch thu được để lọc bỏ chất rắn kết tủa, rửa bằng hexan và làm khô thu được 3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,310 g, 51,0%) ở dạng rắn màu vàng.

[Bước 4] Tổng hợp hợp chất 19098



3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt (0,100 g, 0,230 mmol) được điều chế trong bước 3, dimetylamin (dung dịch 2,00 M trong MeOH, 0,230 mL, 0,460 mmol) và axit axetic (0,013 mL, 0,230 mmol) được hòa tan trong diclometan (1 mL), sau đó khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,146 g, 0,690 mmol) được thêm vào và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được đổ vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, khử nước bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cô đặc thu được bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và cô đặc để thu được 1-(3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylmetanamin (0,065 g, 60,9%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 2H), 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 464,4 (M^+ +1).

Các hợp chất trong bảng 187 được tổng hợp theo quy trình về cơ bản giống với quy trình được mô tả ở trên trong quy trình tổng hợp hợp chất 19098, ngoại trừ việc sử dụng 3-clo-4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyt và chất phản ứng của bảng 186.

【Bảng 186】

Ví dụ	Hợp chất số	Chất phản ứng	Hiệu suất (%)
590	19099	Azetidin	25
591	19100	Pyrrolidin	23

【Bảng 187】

Ví dụ	Hợp chất số	Tên hợp chất, ^{1}H-NMR, MS (ESI)

590	19099	2-(6-((4-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-2-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 476,0 (M^+ + H).
591	19100	2-(6-((4-(2-clo-4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-5-flopyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 1,88-1,85 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 490,4 (M^+ + H).

Quy trình đo và phân tích hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế

Ví dụ thí nghiệm 1. Tìm kiếm chất ức chế hoạt động của enzym HDAC (*trong ống nghiệm)*

Một thí nghiệm đã được tiến hành để xác định tính chọn lọc của hợp chất được biểu diễn bằng công thức I của sáng chế đối với HDAC6 thông qua một thí nghiệm về sự ức chế hoạt động của enzym HDAC1 và HDAC6.

Hoạt tính của enzym HDAC được đo bằng HDAC Floimetric Drug Discovery Kit (BML-AK511, 516) của Enzo Life Science, Inc. Đối với thử nghiệm về hoạt tính của enzym HDAC1, HDAC1 tái tổ hợp ở người (BML-SE456) đã được sử dụng làm nguồn enzym và *Flo de Lys* ®-"SIRT1 (BNL-KI177)" được sử dụng làm chất nền. Pha loãng 5 lần hợp chất được chia thành một đĩa 96 giếng, sau đó 0,3 µg enzym và 10 µM chất nền được đưa vào từng giếng và phản ứng ở 30°C trong 60 phút, sao cho *Flo de Lys*® Developer II (BML-KI176) được đưa vào đó và phản ứng trong 30 phút sau đó kết thúc. Sau đó, giá trị huỳnh quang (Ex 360, Em 460) được đo bằng đầu đọc nhiều tấm (Flexstation 3, Thiết bị phân tử). Thí nghiệm về enzym HDAC6 đã được tiến hành theo cùng một quy trình như phương pháp kiểm tra hoạt tính của enzym HDAC1 bằng cách sử dụng HDAC6 tái tổ hợp ở người (382180) của Calbiochem Inc. Đối với các giá trị kết quả cuối cùng, mỗi giá trị IC_{50} được tính toán bằng chương trình GraphPad Prism 4.0.

【Bảng 188】

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
1	3657	>50	0,0948	527	29	3809	>50	0,1976	253
2	3658	>50	0,0579	863	30	3810	>50	0,2799	178
3	3659	>50	0,4089	122	31	3811	>50	0,2069	241
4	3660	>50	0,2854	175	32	3812	>50	0,1119	446
5	3661	>50	0,3987	125	33	3813	>50	0,2998	166
6	3662	>50	0,1730	289	34	3820	>50	0,1697	294
7	3695	>50	1,186	42	35	3822	>50	0,2047	244
8	3696	>50	0,9453	52	36	3824	>50	0,0205	2439
9	3697	>50	0,0454	1101	37	3825	>50	0,0112	4464
10	3698	>50	0,0456	1096	38	3826	>50	0,0121	4132
11	3731	>50	1,723	29	39	3827	>50	0,0201	2487
12	3732	>50	0,6722	74	40	3828	>50	0,0418	1196
13	3733	>50	0,2325	215	41	3829	>50	0,0302	1655
14	3734	>50	0,2438	500	42	3830	>50	0,0228	219
15	3735	>50	0,1562	320	43	3831	>50	0,1454	343
16	3736	>50	0,0222	2252	44	3832	>50	0,1896	263
17	3737	>50	0,0479	1043	45	3833	>50	0,4244	117
18	3738	>50	0,0440	1136	46	3834	>50	0,2380	217
19	3739	>50	0,0639	782	47	3835	>50	0,0427	1170
20	3741	>50	0,0285	1754	48	3837	>50	0,0518	965
21	3774	>50	0,1211	412	49	3838	>50	0,0070	7142
22	3775	>50	0,0292	1712	50	3839	>50	0,0074	6756
23	3776	>50	0,0252	1984	51	3840	>50	0,0088	5681

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
24	3777	>50	0,0225	2222	52	3841	>50	0,0084	5952
25	3805	>50	0,0592	844	53	3842	>50	0,0246	2032
26	3806	>50	0,3717	134	54	3843	>50	0,0084	5952
27	3807	>50	0,3012	166	55	3844	>50	0,0207	2415
28	3808	>50	0,3480	143	56	3845	>50	0,0161	3105
57	3846	>50	0,0793	630	85	3915	>50	0,0382	1308
58	3853	>50	0,0310	1612	86	3916	>50	0,0285	1754
59	3854	>50	0,0397	1259	87	3917	>50	0,0328	1524
60	3855	>50	0,0275	1818	88	3918	>50	0,0420	1190
61	3856	>50	0,0332	1506	89	3919	>50	0,0368	1358
62	3860	>50	0,1278	391	90	3925	>50	0,0351	1424
63	3861	>50	0,0542	922	91	3926	>50	0,1621	308
64	3866	>50	0,0186	2688	92	3944	>50	0,0067	7462
65	3867	>50	0,0256	1953	93	3945	>50	0,1931	258
66	3879	>50	0,0646	773	94	3949	>50	0,1122	445
67	3880	>50	0,0797	627	95	3950	>50	0,0524	954
68	3881	>50	0,0340	1470	96	3951	>50	0,6132	81
69	3882	>50	0,0506	988	97	3952	>50	0,6529	76
70	3883	>50	0,0339	1474	98	3953	>50	0,4981	100
71	3884	>50	0,0376	1329	99	3954	>50	0,4286	116
72	3885	>50	0,0543	920	100	3955	>50	0,5216	95
73	3886	>50	0,0447	1118	101	3956	>50	0,5363	93
74	3887	>50	0,0571	875	102	3957	>50	0,4959	100
75	3889	>50	0,0413	1210	103	3958	>50	0,4291	116
76	3890	>50	0,0379	1319	104	3959	>50	0,2386	209

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
77	3891	>50	0,1741	287	105	3960	>50	0,1055	473
78	3892	>50	0,1398	357	106	3961	>50	0,1294	386
79	3893	>50	0,1532	326	107	3962	>50	0,0108	4629
80	3894	>50	0,1004	498	108	3963	>50	0,0594	841
81	3895	>50	0,2927	171	109	3964	>50	0,0262	1908
82	3896	>50	0,2671	187	110	3965	>50	0,0359	1392
83	3902	>50	0,0207	2415	111	3966	>50	0,0295	1694
84	3914	>50	0,0432	1190	112	3980	>50	0,1836	272
113	3981	>50	1,200	41	140	4027	>50	5.000	10
114	3985	>50	0,0342	1461	141	4028	>50	0,2098	238
115	3986	>50	0,0074	6756	142	4029	>50	0,2084	239
116	3987	>50	0,0091	5494	143	4051	>50	0,0308	1623
117	3988	>50	0,0106	4716	144	4052	>50	0,0443	1128
118	3989	>50	0,0313	1597	145	4053	>50	0,0568	880
119	3990	>50	0,0190	2631	146	4054	>50	0,0457	1094
120	3991	>50	0,0282	1773	147	4055	>50	0,0576	868
121	3999	>50	0,0869	575	148	4070	>50	0,0385	1298
122	4000	>50	0,3431	145	149	4071	>50	0,1438	347
123	4001	>50	0,1687	296	150	4072	>50	0,0103	4854
124	4002	>50	0,5198	96	151	4073	>50	0,0608	822
125	4003	>50	0,4839	103	152	4074	>50	0,0830	602
126	4004	>50	0,3325	150	153	4075	>50	0,0164	3048
127	4005	>50	0,1317	379	154	4076	>50	0,0676	739
128	4006	>50	0,1332	375	155	4077	>50	0,0845	591
129	4007	>50	0,0174	2873	156	4078	>50	0,0351	1424

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
130	4008	>50	0,1224	408	157	4079	>50	0,0251	1992
131	4009	>50	0,1234	405	158	4080	>50	0,0233	2145
132	4010	>50	0,0211	2369	159	4081	>50	0,1045	478
133	4011	>50	0,0244	2049	160	4082	>50	0,1432	349
134	4012	>50	0,0212	2358	161	4104	33	0,0660	500
135	4013	>50	0,0229	2183	162	4105	34	0,0347	979
136	4014	>50	0,2029	246	163	4106	>50	0,0570	877
137	4015	>50	0,4711	106	164	4107	>50	0,0398	1256
138	4023	>50	1,560	32	165	4108	>50	0,0085	5882
139	4026	>50	0,2634	189	166	4109	>50	0,0137	3649
167	4110	>50	0,0165	3030	192	4231	>50	0,0547	914
168	4111	>50	0,0109	4587	193	4232	>50	0,0224	2232
169	4112	>50	0,0160	3125	194	4233	>50	0,0130	3846
170	4133	>50	0,1125	444	195	4234	>50	0,0168	2976
171	4134	>50	0,0165	3030	196	4235	>50	0,1719	290
172	4135	>50	0,0167	2941	197	4276	>50	0,3485	143
173	4136	>50	0,0174	2873	198	4277	>50	0,2349	212
174	4178	>50	0,0558	896	199	4278	>50	0,3113	160
175	4179	>50	0,0744	672	200	4279	>50	0,2741	182
176	4180	>50	0,0332	1506	201	4280	>50	0,1712	292
177	4181	>50	0,0357	1400	202	4281	>50	0,1213	412
178	4182	>50	0,0222	2252	203	4282	>50	0,2383	209
179	4183	>50	0,0558	896	204	4283	>50	0,2456	203
180	4184	>50	0,0387	1291	205	4284	>50	0,0261	1915
181	4185	>50	0,0685	729	206	4285	>50	0,0317	1577

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
182	4186	>50	0,0112	4464	207	4286	>50	0,3242	154
183	4187	>50	0,0089	5617	208	4287	>50	0,0239	2092
184	4208	>50	0,0338	1479	209	4288	>50	0,1028	486
185	4209	>50	0,0385	1298	210	4289	>50	0,0120	416
186	4210	>50	0,0519	963	211	4290	>50	0,0550	909
187	4211	>50	0,0481	1039	212	4291	>50	0,0427	1170
188	4212	>50	0,0312	1602	213	4292	>50	0,0517	967
189	4213	>50	0,0289	1730	214	4293	>50	0,0809	618
190	4229	>50	0,0287	1742	215	4294	>50	0,0632	791
191	4230	>50	0,0230	2173	216	4295	>50	0,0452	1106
217	4296	>50	0,0323	1547	242	4340	>50	0,0066	7575
218	4316	>50	0,2423	206	243	4341	>50	0,0409	1222
219	4317	>50	0,0836	598	244	4342	>50	0,0344	1453
220	4318	>50	0,0364	1373	245	4343	>50	0,0085	5882
221	4319	>50	0,0340	1470	246	4344	>50	0,0116	4310
222	4320	>50	0,0695	719	247	4345	>50	0,0129	3875
223	4321	>50	0,1115	434	248	4346	>50	0,0055	9090
224	4322	>50	0,0940	531	249	4347	>50	0,0073	6849
225	4323	>50	0,1611	310	250	4348	>50	0,0068	7352
226	4324	>50	0,2939	170	251	4349	>50	0,3629	137
227	4325	>50	0,0602	830	252	4350	>50	0,6049	82
228	4326	>50	0,0562	889	253	4351	>50	0,0419	1193
229	4327	>50	0,0358	1396	254	4352	>50	0,0332	1562
230	4328	>50	0,0591	846	255	4353	>50	0,0416	1201
231	4329	>50	0,0613	815	256	4358	>50	0,0330	1515

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
232	4330	>50	0,1859	268	257	4359	>50	0,0423	1182
233	4331	>50	0,0452	1106	258	4360	>50	0,0567	881
234	4332	>50	0,0416	1201	259	4361	>50	0,0748	668
235	4333	>50	0,0226	2212	260	4362	>50	0,0656	762
236	4334	>50	0,0263	1901	261	4363	>50	0,0361	1385
237	4335	>50	0,0627	797	262	4364	>50	0,0431	1160
238	4336	>50	0,0324	1543	263	4365	>50	0,0459	1089
239	4337	>50	0,0239	2092	264	4366	>50	0,0368	1358
240	4338	>50	0,0653	765	265	4367	>50	0,0413	1210
241	4339	>50	0,0308	1623	266	4368	>50	0,0326	1533
267	4369	>50	0,0548	912	292	4408	>50	0,0515	970
268	4370	>50	0,0699	715	293	4409	>50	0,5189	96
269	4371	>50	0,0545	917	294	4410	>50	0,0640	781
270	4372	>50	0,0690	724	295	4411	>50	0,0755	662
271	4373	>50	0,0149	335	296	4412	>50	0,1156	432
272	4374	>50	0,0219	228	297	4413	>50	0,1435	348
273	4375	>50	0,0350	1428	298	4414	>50	0,0797	627
274	4376	>50	0,0457	1094	299	4415	>50	0,0917	545
275	4377	>50	0,0481	1039	300	4416	>50	0,1117	427
276	4392	>50	0,0396	1262	301	4417	>50	0,1025	487
277	4393	>50	0,0362	1381	302	4418	>50	0,0597	837
278	4394	>50	0,0708	706	303	4419	>50	0,1586	315
279	4395	>50	0,0488	1024	304	4420	>50	0,1739	287
280	4396	>50	0,0807	619	305	4421	>50	0,2465	202
281	4397	>50	0,0652	766	306	4422	>50	0,3920	127

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
282	4398	>50	0,0506	988	307	4424	>50	0,0894	559
283	4399	>50	0,1085	460	308	4425	>50	0,1160	431
284	4400	>50	0,0307	1628	309	4426	>50	0,1497	334
285	4401	>50	0,0444	1126	310	4427	>50	0,0912	548
286	4402	>50	0,0738	677	311	4429	>50	0,0669	747
287	4403	>50	0,0412	1213	312	4430	>50	0,1424	351
288	4404	>50	0,0597	837	313	4431	>50	0,0190	2631
289	4405	>50	0,0629	794	314	4432	>50	0,0206	2427
290	4406	>50	0,0560	892	315	4433	>50	0,0331	1510
291	4407	>50	0,0397	1259	316	4434	>50	0,0209	2392
317	4435	>50	0,0298	1677	342	4467	>50	0,0219	2283
318	4436	>50	0,0365	1369	343	4468	>50	0,0135	370
319	4437	>50	0,0833	600	344	4469	>50	0,0590	847
320	4438	>50	0,0535	934	345	4470	>50	0,0546	915
321	4439	>50	0,0273	1831	346	4471	>50	0,0448	1116
322	4440	>50	0,0302	1655	347	4472	>50	0,1228	407
323	4441	>50	0,0380	1315	348	4473	>50	0,0399	1253
324	4442	>50	0,0398	1256	349	4474	>50	0,0412	1213
325	4443	>50	0,0229	2183	350	4475	>50	0,0394	1269
326	4444	>50	0,0267	1872	351	4476	>50	0,0489	1022
327	4448	>50	0,0174	2873	352	4477	>50	0,0249	2008
328	4449	>50	0,0133	3759	353	4478	>50	0,1142	437
329	4450	>50	0,0192	2604	354	4479	>50	0,4835	103
330	4451	>50	0,0168	1976	355	4480	>50	0,0360	1388
331	4452	>50	0,0203	2463	356	4482	>50	0,0530	943

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
332	4453	>50	0,0159	3144	357	4483	>50	0,0341	1466
333	4454	>50	0,0791	632	358	4484	>50	0,0163	3067
334	4455	>50	0,0961	520	359	4485	>50	0,0227	2202
335	4460	>50	0,3374	148	360	4486	>50	0,0309	1618
336	4461	>50	0,0658	759	361	4487	>50	0,0797	627
337	4462	>50	0,0925	540	362	4488	>50	0,0472	1059
338	4463	>50	0,0478	1046	363	4489	>50	0,0147	3401
339	4464	>50	0,0303	1650	364	4490	>50	0,0875	571
340	4465	>50	0,0225	2222	365	4491	>50	0,1154	433
341	4466	>50	0,0072	6944	366	4492	>50	0,0150	3333
367	4493	>50	0,0065	7692	392	4521	>50	0,0112	4464
368	4494	>50	0,0341	1466	393	4522	>50	0,0207	2415
369	4495	>50	0,0221	2262	394	4523	>50	0,0111	4504
370	4496	>50	0,0149	3355	395	4524	>50	0,0083	6024
371	4497	>50	0,0133	3759	396	4525	>50	0,0088	5681
372	4498	>50	0,0307	1628	397	4526	>50	0,0130	3846
373	4499	>50	0,0542	922	398	4527	>50	0,0116	4310
374	4500	>50	0,1210	413	399	4528	>50	0,1346	371
375	4501	>50	0,1367	365	400	4529	>50	0,1596	313
376	4502	>50	0,0142	3571	401	4530	>50	0,1113	449
377	4503	>50	0,0107	4672	402	4531	>50	0,1211	412
378	4504	>50	0,0135	3703	403	4532	>50	0,1526	327
379	4505	>50	0,0246	2032	404	4533	>50	0,1569	318
380	4506	>50	0,0221	2262	405	4534	>50	0,0944	529
381	4507	>50	0,0281	1779	406	4535	>50	0,0975	512

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
382	4508	>50	0,0362	1381	407	4536	>50	0,0874	572
383	4509	>50	0,0209	2392	408	4537	>50	0,0760	657
384	4510	>50	0,0230	2173	409	4538	>50	0,0927	539
385	4511	>50	0,0642	325	410	4539	>50	0,0644	776
386	4513	>50	0,1010	495	411	4540	>50	0,0857	583
387	4515	>50	0,0555	900	412	4541	>50	0,0340	1470
388	4516	>50	0,0735	680	413	4542	>50	0,0374	1336
389	4517	>50	0,0406	1231	414	4543	>50	0,0377	1326
390	4518	>50	0,0507	986	415	4548	>50	0,0131	4545
391	4519	>50	0,0503	994	416	4549	>50	0,0412	1213
417	4550	>50	0,0181	2762	442	4578	>50	0,0260	1923
418	4551	>50	0,0105	4761	443	4579	>50	0,0398	1256
419	4552	>50	0,0422	1184	444	4580	>50	0,0262	1908
420	4553	>50	0,0507	986	445	4582	>50	0,0219	2283
421	4554	>50	0,0646	773	446	4583	>50	0,3602	138
422	4555	>50	0,0238	2100	447	4585	>50	0,2104	237
423	4556	>50	0,0733	682	448	4586	>50	0,2220	225
424	4557	>50	0,0624	801	449	4587	>50	0,1820	274
425	4558	>50	0,0085	5882	450	4588	>50	0,2178	229
426	4559	>50	0,0213	2347	451	4589	>50	0,2904	172
427	4560	>50	0,0107	4672	452	4590	>50	0,1620	308
428	4561	>50	0,0140	3571	453	4591	>50	0,0141	3546
429	4562	>50	0,0240	2083	454	4592	>50	0,0154	3246
430	4563	>50	0,0225	2222	455	4593	>50	0,0235	2127
431	4564	>50	0,0212	2358	456	4594	>50	0,0243	2057

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
432	4565	>50	0,0083	6024	457	4595	>50	0,0478	1046
433	4566	>50	0,0398	1256	458	4596	>50	0,0639	782
434	4567	>50	0,0375	1333	459	4597	>50	0,0615	813
435	4569	>50	0,0137	3649	460	4598	>50	0,0451	1108
436	4570	>50	0,0202	2475	461	4599	>50	0,0755	662
437	4571	>50	0,0183	2732	462	4600	>50	0,0326	1533
438	4572	>50	0,0195	2564	463	4601	>50	0,0359	1392
439	4573	>50	0,0216	2314	464	4602	>50	0,1597	313
440	4576	>50	0,0175	2857	465	4603	>50	0,0672	744
441	4577	>50	0,0186	2688	466	4604	>50	0,0213	2347
467	4605	>50	0,0210	2380	469	4607	>50	0,0199	2512
468	4606	>50	0,0207	2415	470	4608	>50	0,0264	1893
471	4609	>50	0,0158	3164	496	17460	>50	0,0874	572
472	4610	>50	0,0143	3496	497	17532	>50	0,0238	2100
473	4611	>50	0,0179	2793	498	17533	>50	0,0220	2272
474	4633	>50	0,0168	2976	499	17534	>50	0,0379	1319
475	4634	>50	0,0241	2074	500	1535	>50	0,0467	1070
476	4635	>50	0,0198	2525	501	17545	>50	0,0568	880
477	4636	>50	0,0319	1567	502	17698	>50	0,0406	1231
478	4640	>50	0,0619	807	503	17699	>50	0,0479	1043
479	16781	>50	0,0915	546	504	17700	>50	0,0798	626
480	16789	>50	0,0795	628	505	17773	>50	0,0650	769
481	16797	>50	0,0677	738	506	17774	>50	0,0557	897
482	16928	>50	0,0853	586	507	17775	>50	0,0941	531

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
483	16930	>50	0,0479	1043	508	17777	>50	0,0525	952
484	17058	>50	0,0180	2777	509	17778	>50	0,0829	603
485	17198	>50	0,0964	518	510	17848	>50	0,0773	646
486	17201	>50	0,0782	639	511	17851	>50	0,0849	588
487	17255	>50	0,0097	5154	512	17854	>50	0,0834	599
488	17261	>50	0,0494	1012	513	17857	>50	0,0618	809
489	17263	>50	0,0444	1126	514	17912	>50	0,0404	1237
490	17347	>50	0,0796	628	515	17913	>50	0,0323	1547
491	17362	>50	0,0246	2032	516	17914	>50	0,0440	1136
492	17363	>50	0,0226	2212	517	17915	>50	0,0879	568
493	17364	>50	0,0512	976	518	17916	>50	0,0898	556
494	17365	>50	0,0363	1377	519	17917	>50	0,0567	881
495	17458	>50	0,0807	619	520	17922	>50	0,0976	512
521	17983	>50	0,0789	633	546	18459	>50	0,0642	778
522	17984	>50	0,0565	884	547	18470	>50	0,0987	506
523	18058	>50	0,0220	2272	548	18483	>50	0,0515	970
524	18059	>50	0,0386	1295	549	18554	>50	0,0494	1012
525	18174	>50	0,0510	980	550	18622	>50	0,0824	606
526	18175	>50	0,0422	1184	551	18711	>50	0,0954	524
527	18176	>50	0,0709	705	552	18712	>50	0,0436	1146
528	18177	>50	0,0637	784	553	18713	>50	0,0729	685
529	18178	>50	0,0761	657	554	18736	>50	0,0803	622
530	18180	>50	0,0743	672	555	18822	>50	0,5052	98
531	18185	>50	0,0620	806	556	18823	>50	0,3795	131

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
532	18187	>50	0,0826	605	557	18868	>50	0,5509	90
533	18188	>50	0,0748	668	558	18869	>50	0,0465	1075
534	18256	>50	0,0437	1144	559	18870	>50	0,0445	1123
535	18258	>50	0,0859	582	560	18871	>50	0,0740	675
536	18260	>50	0,0645	775	561	18872	>50	0,2988	167
537	18305	>50	0,0927	539	562	18877	>50	0,1359	367
538	18306	>50	0,0422	1184	563	18878	>50	0,1165	429
539	18307	>50	0,0486	1028	564	18882	>50	0,1629	306
540	18308	>50	0,0649	770	565	18893	>50	0,1288	388
541	18309	>50	0,0431	1160	566	18918	>50	0,0459	1089
542	18310	>50	0,0507	986	567	18919	>50	0,0602	830
543	18311	>50	0,0535	934	568	18920	>50	0,0420	1190
544	18327	>50	0,0995	502	569	18921	>50	0,0314	1592
545	18457	>50	0,0901	554	570	18924	>50	0,0800	625
571	18926	>50	0,0639	782	582	19089	>50	0,0751	665
572	18947	>50	0,0396	1262	583	19090	>50	0,0686	728
573	18948	>50	0,0584	856	584	19091	>50	0,1147	435
574	18949	>50	0,0658	759	585	19092	>50	0,0924	541
575	18950	>50	0,0876	570	586	19093	>50	0,2359	211
576	18961	>50	0,0639	782	587	19094	>50	0,0980	510
577	19002	>50	0,0851	587	588	19096	>50	0,0944	529
578	19004	>50	0,0781	640	589	19098	>50	0,0380	1315
579	19058	>50	0,0217	2304	590	19099	>50	0,0471	1061
580	19087	>50	0,0769	650	591	19100	>50	0,0576	868

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)	Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (uM)	HDAC6 (uM)	Độ chọn lọc HDAC6 (gấp)
581	19088	>50	0,0782	639					

Như được mô tả trong bảng 188 ở trên, dựa trên kết quả thử nghiệm khả năng ức chế hoạt động đối với HDAC1 và HDAC6 đã khẳng định rằng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol triazol theo sáng chế, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó đã thể hiện hoạt tính ức chế HDAC6 chọn lọc tuyệt vời khoảng 10 đến khoảng 9090 lần.

Ví dụ thí nghiệm 2. Phân tích tác dụng của chất ức chế đặc hiệu HDAC6 đối với sự vận chuyển sợi trục của ti thể (*thí nghiệm trong ống nghiệm)*

Bằng cách phân tích ảnh hưởng của chất ức chế đặc hiệu HDAC6 đối với sự vận chuyển sợi trục của ti thể, một thí nghiệm đã được thực hiện để xác định xem liệu hợp chất có công thức I theo sáng chế có ức chế chọn lọc hoạt động HDAC6 hay không và từ đó làm tăng quá trình axetyl hóa tubulin, chất nền chính của HDAC6 cho thấy tác dụng cải thiện tốc độ vận chuyển của ty thể, vốn đã bị giảm khi điều trị bằng amyloit-beta trong sợi trục thần kinh.

Vào ngày thứ 17 đến ngày thứ 18 (E17-18) của quá trình thụ tinh, các tế bào thần kinh hồi hải mã từ bào thai chuột Sprague-Dawley (SD) được nuôi cấy trong hộp nuôi cấy để tạo ảnh y khoa, được phủ một lớp chất nền ngoại bào và được xử lý bằng các đoạn protein amyloit-beta ở nồng độ 1M. Trong 24 giờ sau, các tế bào thần kinh được xử lý bằng hợp chất vào ngày thứ 8 của quá trình nuôi cấy trong ống nghiệm. Trong ba giờ sau, các tế bào thần kinh thu được được xử lý bằng MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA) trong năm phút cuối để nhuộm ty thể. Hình ảnh về quá trình vận chuyển sợi trục của ty thể tế bào thần kinh nhuộm màu được chụp bằng kính hiển vi đồng tiêu (Leica SP8; Leica microsystems, UK) trong khoảng thời gian một giây trong một phút để đo tốc độ vận chuyển của từng ty thể mỗi giây bằng chương trình phân tích IMARIS (BITPLANE, Zurich, Thụy Sĩ).

Kết quả là, sau khi thiết lập nhóm, trong đó nhóm được điều trị bằng amyloit-beta đã cho thấy tốc độ vận chuyển của ty thể giảm đáng kể so với chất dẫn thuốc, đã xác nhận

được rằng đối với các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol triazol theo sáng chế, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó, chất dẫn thuốc được biểu diễn bằng 100%, nhóm điều trị amyloit beta được biểu diễn bằng 0%, phân bố vận tốc của hợp chất sau khi chuẩn hóa được biểu diễn bằng *, 0%~50%; **, 50%~100%; ***, >100%.

【Bảng 189】

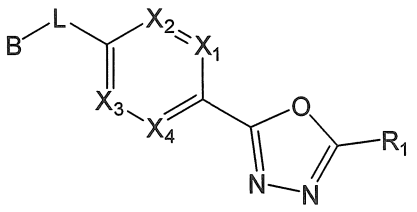
Ví dụ	Hợp chất	Phân bố vận tốc (%)	Ví dụ	Hợp chất	Phân bố vận tốc (%)
Chất dẫn thuốc	-	100%	165	4108	***
Amyloit beta	-	0%	166	4109	***
2	3658	*	167	4110	**
16	3736	***	168	4111	**
18	3738	***	169	4112	***
22	3775	*	171	4134	**
23	3776	***	172	4135	**
24	3777	*	173	4136	**
37	3825	***	178	4182	**
38	3826	*	181	4185	***
39	3827	***	183	4187	*
40	3828	*	184	4208	**
49	3838	*	186	4210	*
50	3839	*	193	4232	**
51	3840	**	195	4234	***
52	3841	***	208	4287	***
53	3842	**	210	4289	***
58	3853	**	217	4296	**
59	3854	***	238	4336	***
61	3856	***	239	4337	***
64	3866	**	243	4341	**

65	3867	**	244	4342	*
68	3881	***	247	4345	*
70	3883	*	248	4346	***
73	3886	*	249	4347	*
83	3902	***	250	4348	**
84	3914	*	259	4361	**
86	3916	***	264	4366	***
90	3925	***	268	4370	***
92	3944	*	269	4371	**
107	3962	***	271	4373	***
115	3986	***	273	4375	*
116	3987	*	313	4431	***
119	3990	**	314	4432	***
120	3991	**	486	17201	*
132	4010	***	492	17363	**
134	4012	***	497	17532	***
135	4013	**	498	17533	*
144	4052	**	499	17534	***
147	4055	*	521	17983	***
148	4070	**	523	18058	***
150	4072	**	527	18176	**
151	4073	**	531	18185	***
153	4075	***	538	18306	***
154	4076	***	539	18307	***
157	4079	**	540	18308	***
158	4080	***	541	18309	**
164	4107	**	579	19058	***

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I sau đây, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức I]



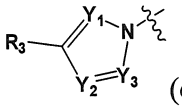
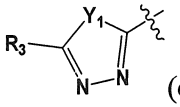
trong đó

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

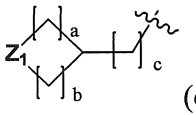
A là H hoặc halogen;

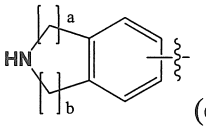
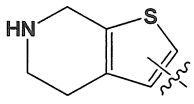
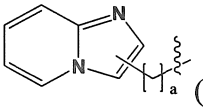
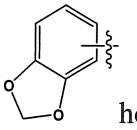
L là alkylen C1-C2;

R_1 là CF_2H hoặc CF_3;

B là  (ở đây, Y_1 là CR_2 hoặc N, Y_2 và Y_3 độc lập là CR' hoặc N, và R' là H hoặc C1-C5 alkyl), hoặc  (ở đây, Y_1 là O hoặc NR_2);

R_2 là H hoặc C1-C5 alkyl, trong đó, trong C1-C5 alkyl, ít nhất một H có thể được thế bằng OH hoặc N(C1-C5 alkyl)$_2$;

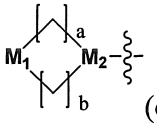
R_3 là halogen; C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl;  (ở đây a, b và c độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3, trong đó a và b không thể đồng thời bằng 0 và Z_1 là CH_2, NH hoặc O); C4-C6 xycloalkenyl; C6-C12 aryl; heteroaryl 5 đến 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị

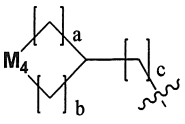
nguyên tử được chọn từ N, O và S;  (ở đây, a hoặc b là một số nguyên độc lập của 1 hoặc 2);  ;  (ở đây, a là số nguyên 0, 1 hoặc 2);  hoặc pyridinon;

ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng halogen hoặc -$(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

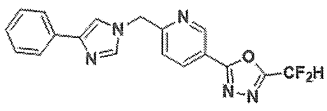
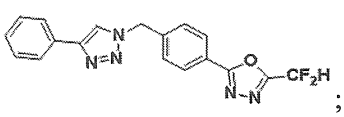
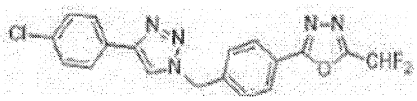
Q1 là một liên kết đơn, -SO_2-, -NH-, -N(C1-C5 alkyl)-, -NHC(=O)-, -N(C1-C5 alkyl)C(=O)- hoặc -C (=O)-;

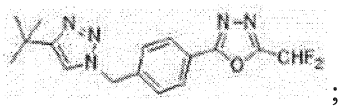
Q2 là một liên kết đơn, C1-C5 alkylen, -NH-, -(C1-C5 alkylen)-NH-C(=O)- hoặc -N(C1-C5 alkyl)-;

Ra là OH; C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl; -NR_4R_5 (ở đây, R_4 và R_5 là H hoặc C1-C5 alkyl độc lập); C1-C5 alkoxy;  (ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O, NH hoặc SO_2 và M_2 là CH hoặc N);  (ở đây M_3 là CH hoặc N); diazabixycloheptan; hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 nguyên tử bao gồm 1 đến 3 của N; và

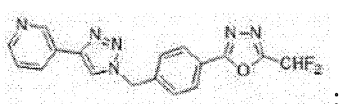
ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng OH; halogen; C1-C5 alkyl;  (ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen, C1-C5 alkyl, C3-C6 xycloalkyl hoặc -C(=O)-O(C1-C5 alkyl)); C1-C6 haloalkyl; -NR_6R_7 (ở đây, R_6 và R_7 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); -C(=O)-(C1-C5 alkyl); C(=O)-O(C1-C5 alkyl); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl), và

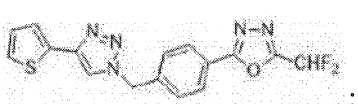
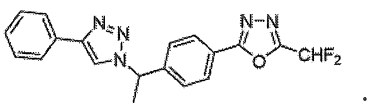
hợp chất có công thức I ngoại trừ các hợp chất sau;


;

;

;

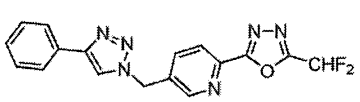
;

;

;

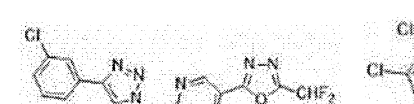
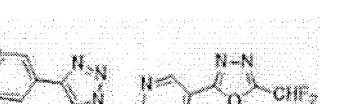
;

;

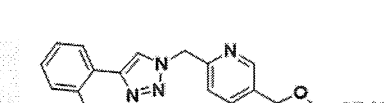
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

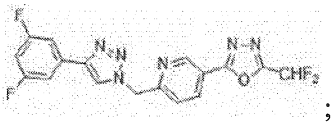
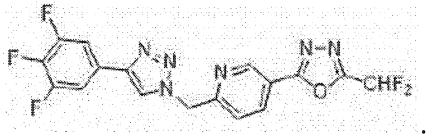
;

;

;

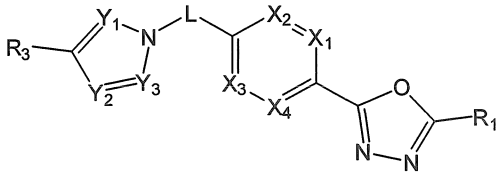
;

;


; và

.

2. Hợp chất có công thức I, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức I nêu trên là hợp chất được biểu diễn bằng công thức II sau đây:

[Công thức II]



trong đó X_1 đến X_4, L, R_1, R_3 và Y_1 đến Y_3 giống với định nghĩa trong công thức I của điểm 1.

3. Hợp chất có công thức I, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 2, trong đó công thức II,

trong đó

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

A là H hoặc halogen;

L là alkylen C1-C2;

R_1 là CF_2H hoặc CF_3;

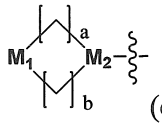
Y_1 là CH hoặc N;

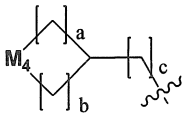
R_3 là phenyl; heteroaryl 6 hoặc 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N và O; hoặc pyridinon;

ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng halogen hoặc $-(CH_2)_n$-Q1-Q2-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

Q1 là một liên kết đơn, -NH-, -NHC(=O)- hoặc -C(=O)-;

Q2 là một liên kết đơn, hoặc -N(C1-C5 alkyl)-;

Ra là C1-C5 alkyl; C1-C5 haloalkyl; $-NR_4R_5$ (ở đây, R_4 và R_5 độc lập là H hoặc C1-C5 alkyl); C1-C5 alkoxy;  (ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O, NH hoặc SO_2 và M_2 là CH hoặc N); hoặc  (ở đây, M_3 là CH hoặc N); và

ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng C1-C5 alkyl;  (ở đây, a và b độc lập là 0 hoặc 1, nhưng không thể đồng thời là 0, c là 0 hoặc 1, M_4 là CH_2, NH hoặc O và ít nhất một H của M_4 có thể được thế với halogen hoặc C1-C5 alkyl); $-NR_6R_7$ (ở đây, R_6 và R_7 là H hoặc C1-C5 alkyl độc lập); hoặc -NH-C(=O)-O(C1-C5 alkyl).

4. Hợp chất có công thức I, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 2, trong đó công thức II,

trong đó

X_1 đến X_4 là C-A hoặc N độc lập;

A là H hoặc halogen;

L là alkylen C1-C2;

R_1 là CF_2H;

Y_1 là CH;

R_3 là phenyl; hoặc heteroaryl 9 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong N;

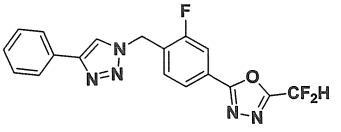
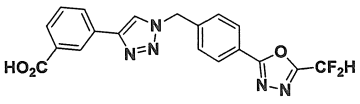
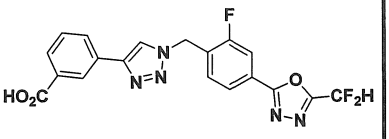
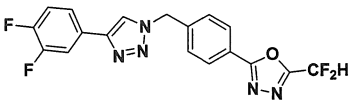
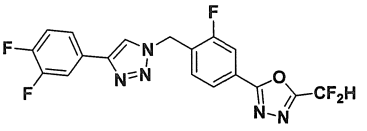
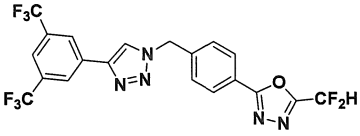
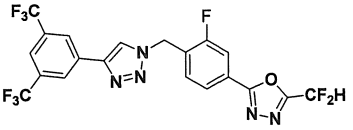
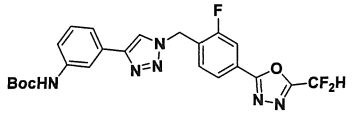
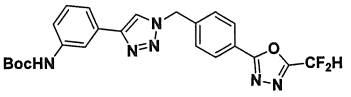
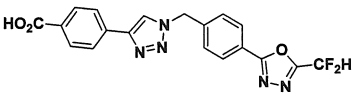
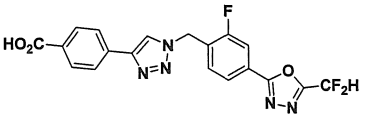
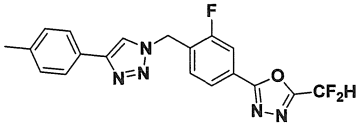
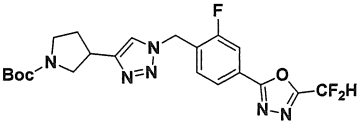
ít nhất một H trong R_3 có thể được thế độc lập bằng-$(CH_2)_n$-Q1-Ra (ở đây, n là 0 hoặc 1);

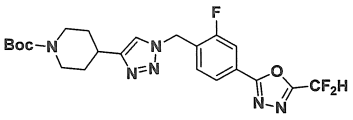
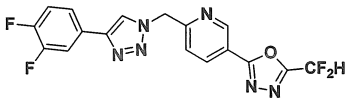
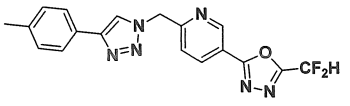
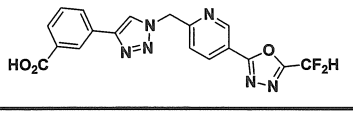
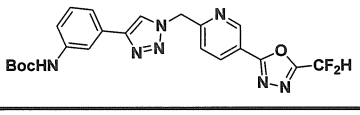
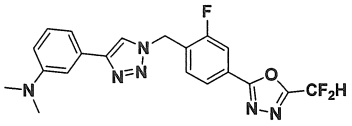
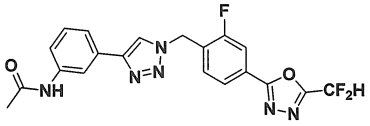
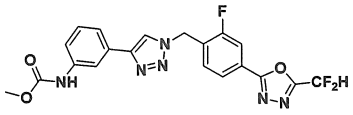
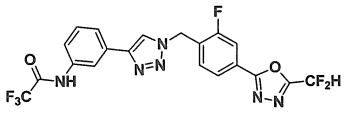
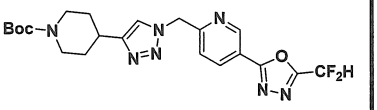
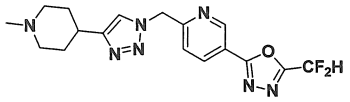
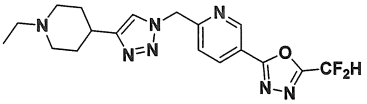
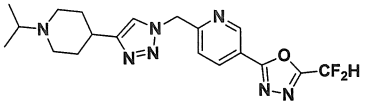
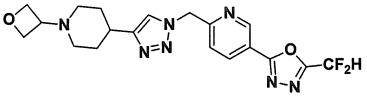
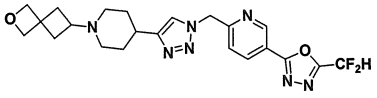
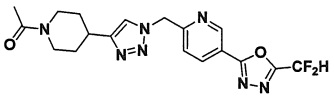
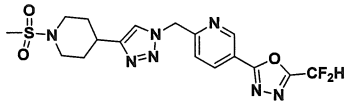
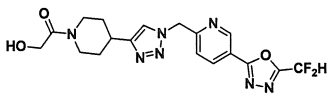
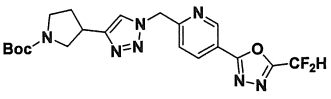
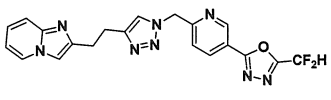
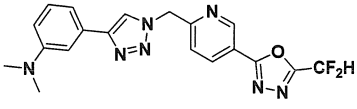
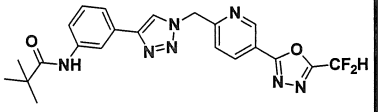
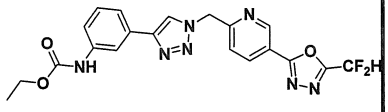
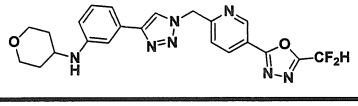
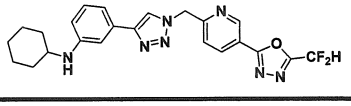
Q1 là một liên kết đơn, NH hoặc -NHC(=O)-;

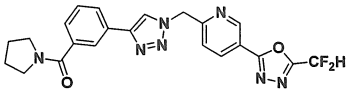
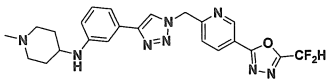
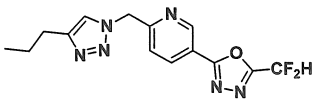
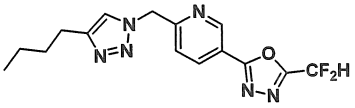
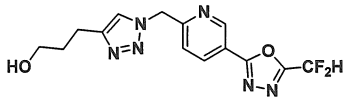
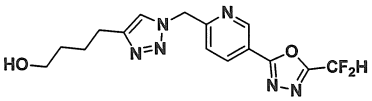
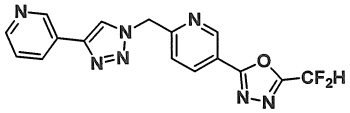
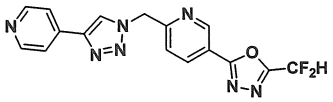
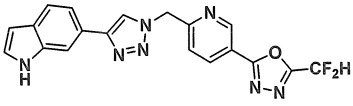
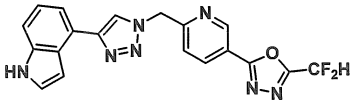
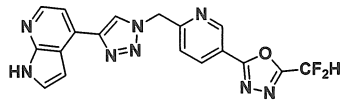
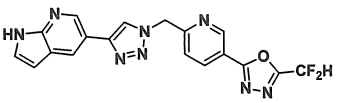
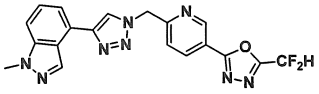
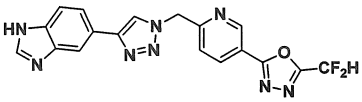
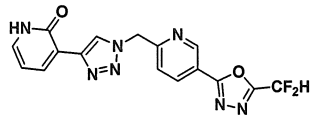
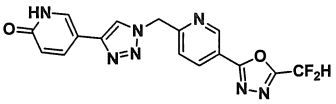
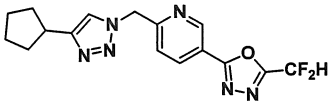
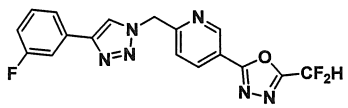
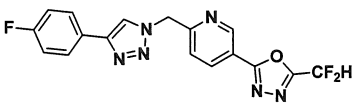
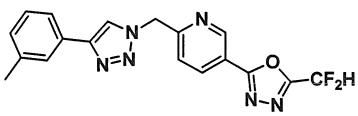
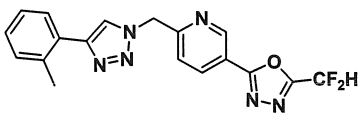
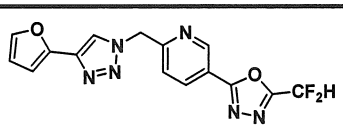
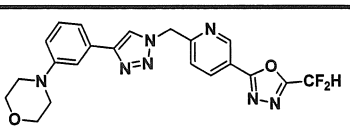
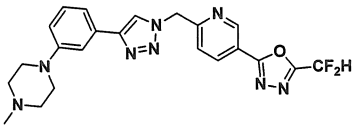
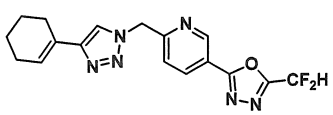
Ra là  (ở đây, a và b độc lập là 1 hoặc 2, M_1 là CH_2, O hoặc NH và M_2 là N) hoặc C1-C5 haloalkyl; và

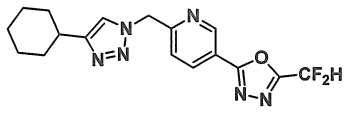
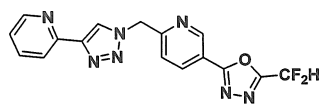
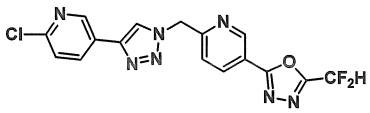
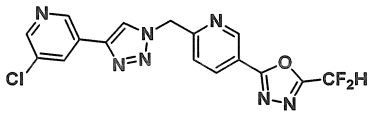
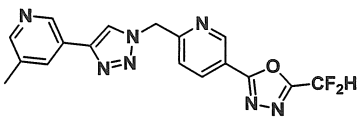
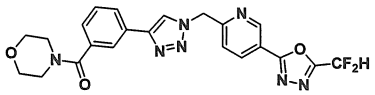
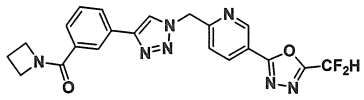
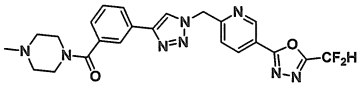
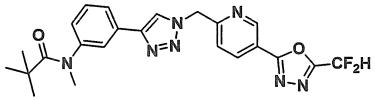
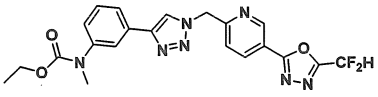
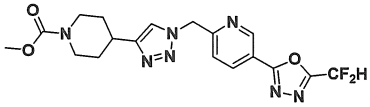
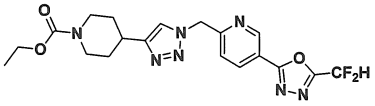
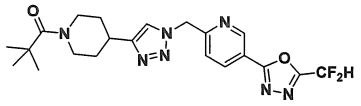
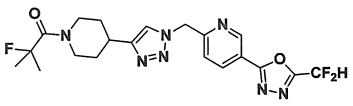
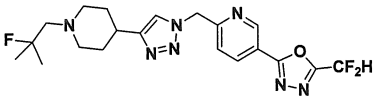
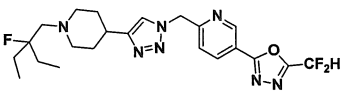
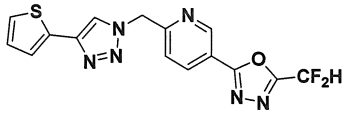
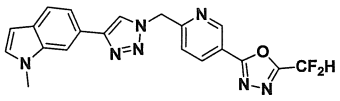
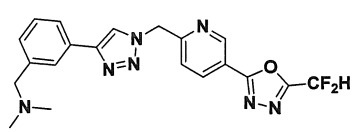
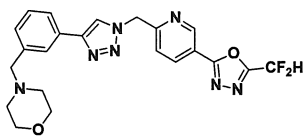
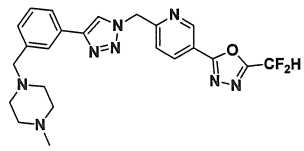
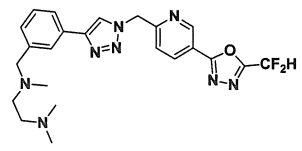
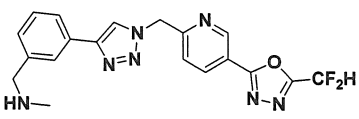
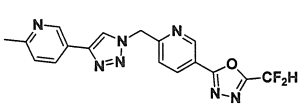
ít nhất một H của Ra có thể được thế độc lập bằng C1-C5 alkyl.

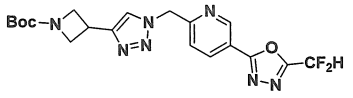
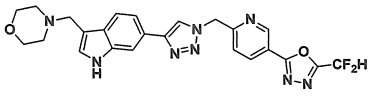
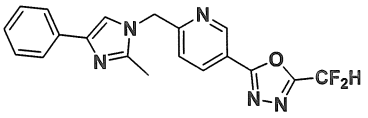
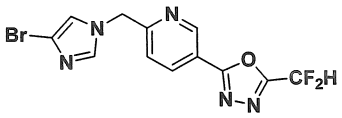
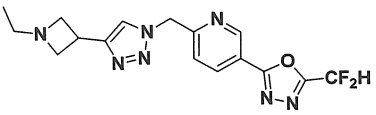
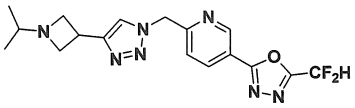
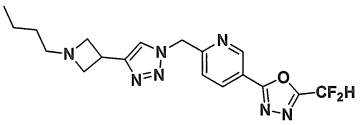
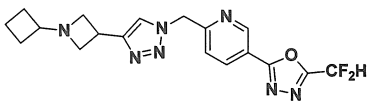
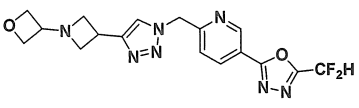
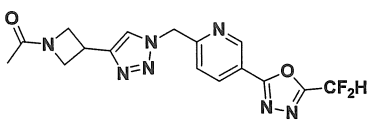
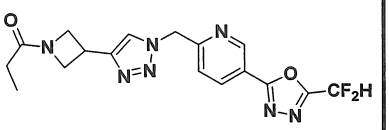
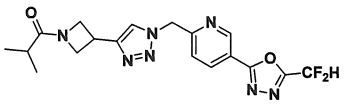
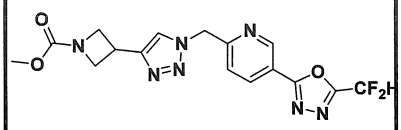
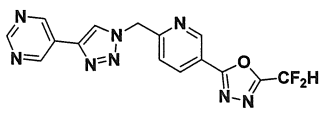
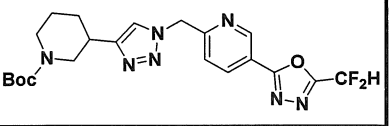
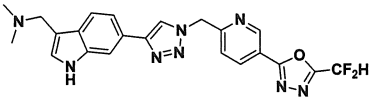
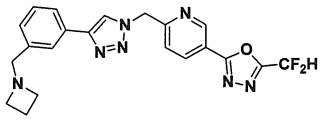
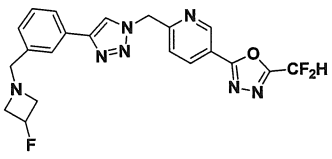
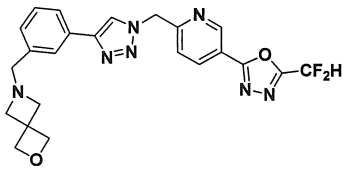
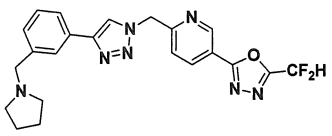
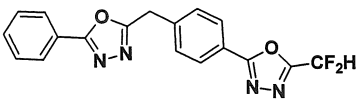
5. Hợp chất , các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất nêu trên là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

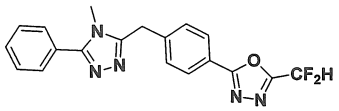
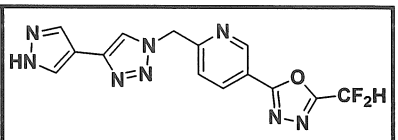
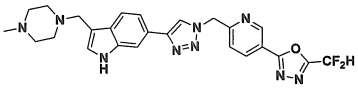
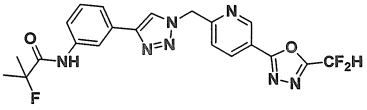
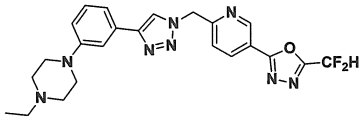
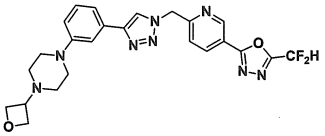
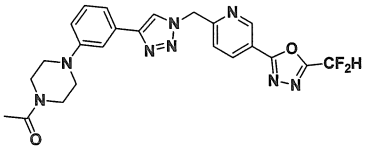
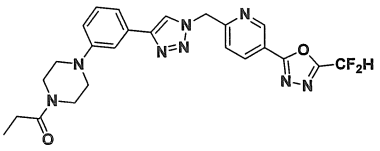
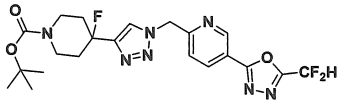
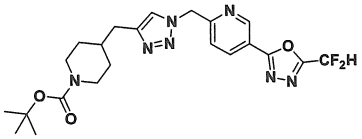
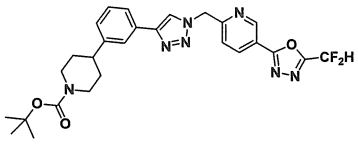
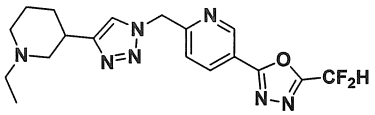
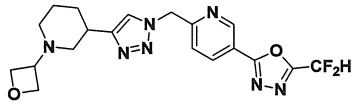
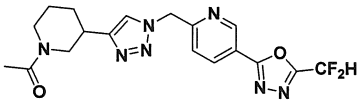
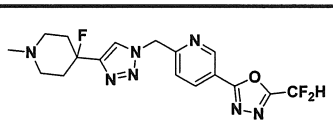
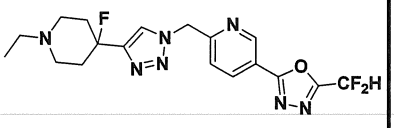
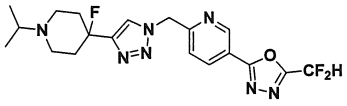
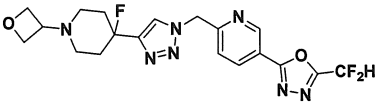
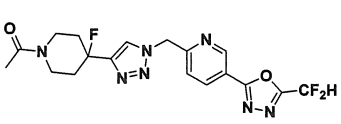
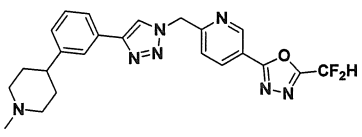
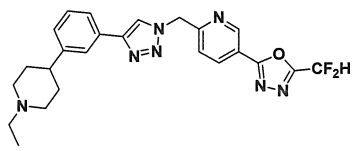
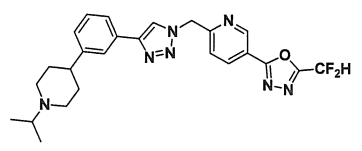
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
			2	3658	
3	3659		4	3660	
5	3661		6	3662	
7	3695		8	3696	
9	3697		10	3698	
11	3731		12	3732	
13	3733		14	3734	

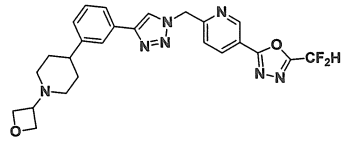
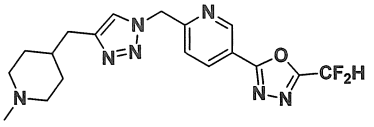
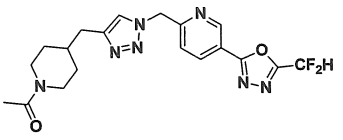
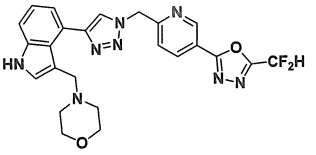
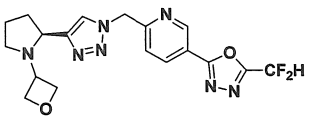
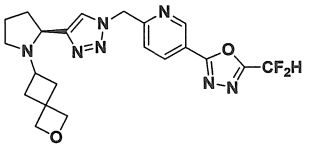
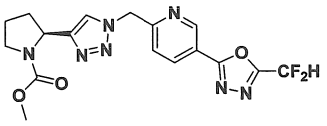
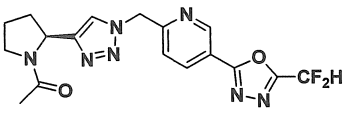
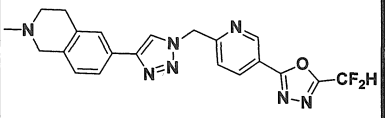
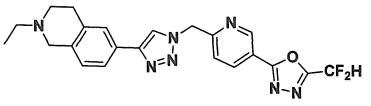
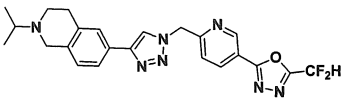
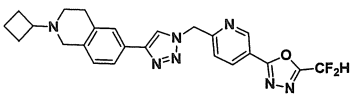
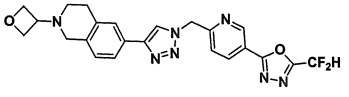
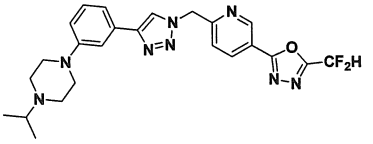
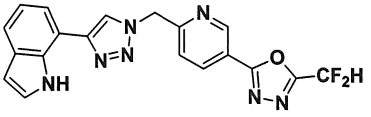
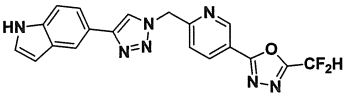
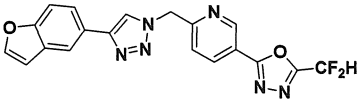
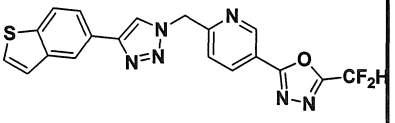
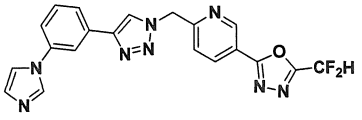
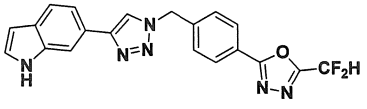
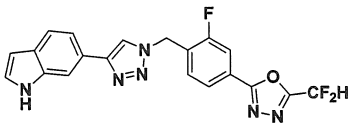
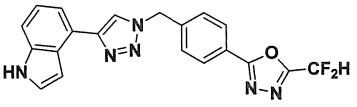
15	3735				
17	3737		18	3738	
19	3739		20	3741	
21	3774		22	3775	
23	3776		24	3777	
25	3805		26	3806	
27	3807		28	3808	
29	3809		30	3810	
31	3811		32	3812	
33	3813		34	3820	
35	3822		36	3824	
37	3825		38	3826	
39	3827		40	3828	

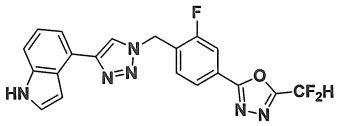
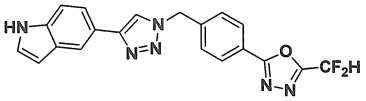
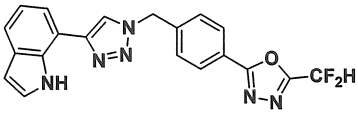
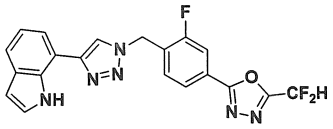
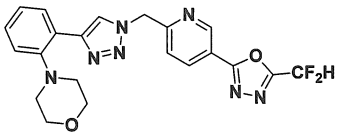
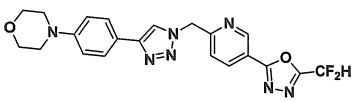
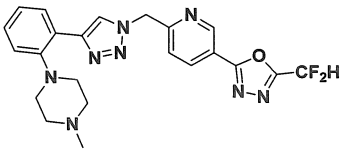
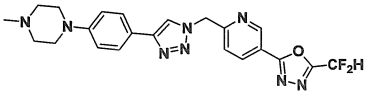
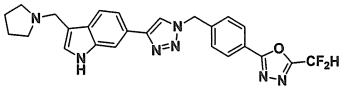
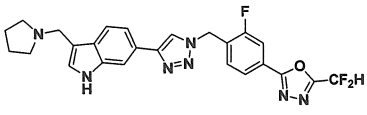
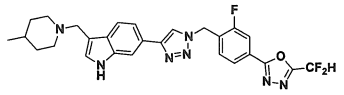
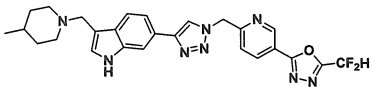
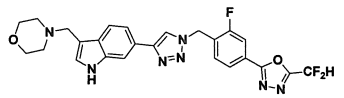
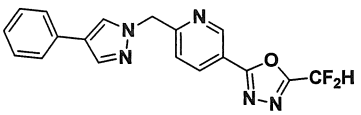
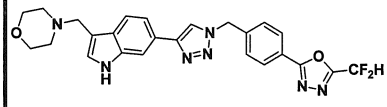
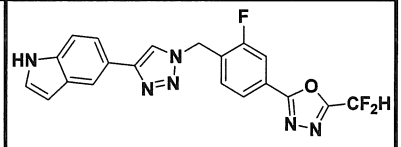
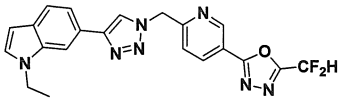
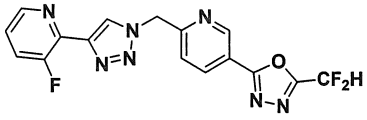
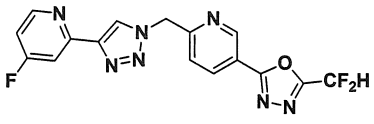
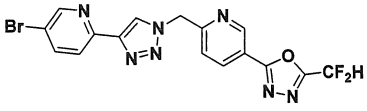
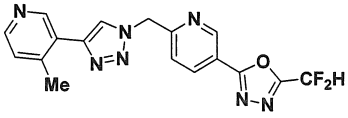
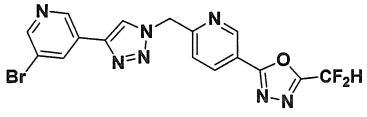
41	3829		42	3830	
43	3831		44	3832	
45	3833		46	3834	
47	3835		48	3837	
49	3838		50	3839	
51	3840		52	3841	
53	3842		54	3843	
55	3844		56	3845	
57	3846				
59	3854		60	3855	
61	3856		62	3860	
63	3861		64	3866	
65	3867		66	3879	

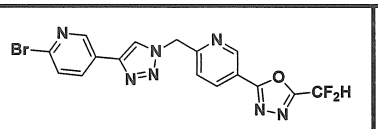
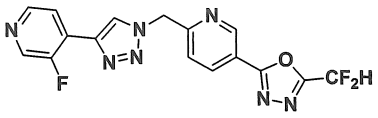
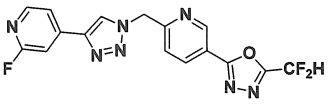
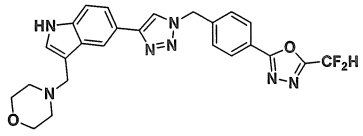
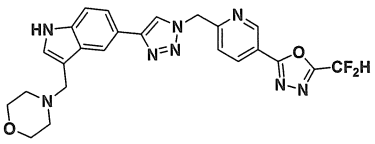
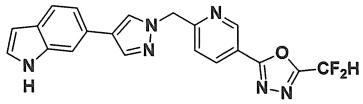
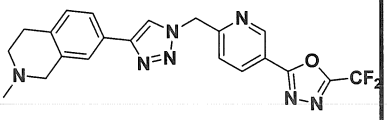
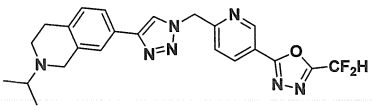
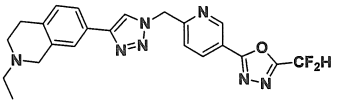
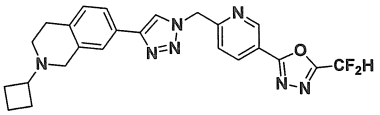
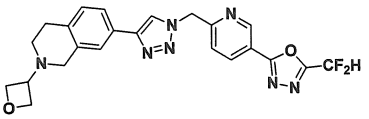
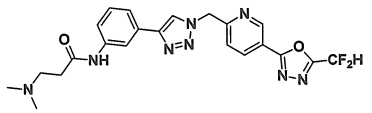
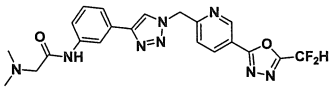
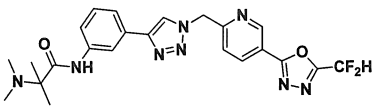
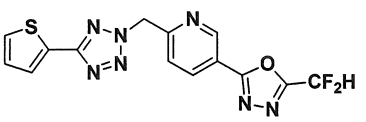
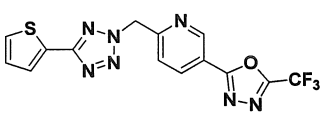
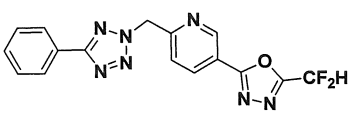
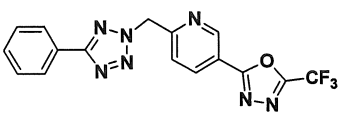
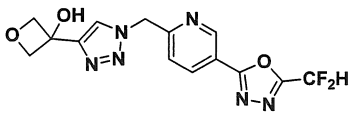
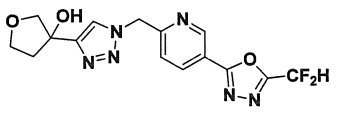
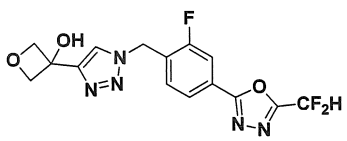
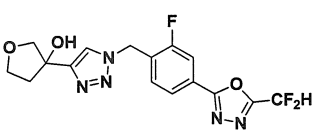
67	3880		68	3881	
69	3882		70	3883	
71	3884		72	3885	
73	3886		74	3887	
75	3889		76	3890	
77	3891		78	3892	
79	3893		80	3894	
81	3895		82	3896	
83	3902		84	3914	
85	3915		86	3916	
87	3917		88	3918	
89	3919		90	3925	

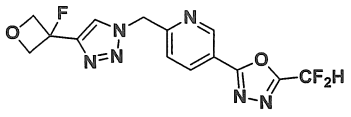
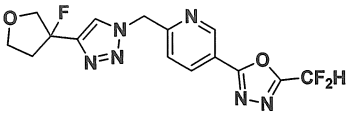
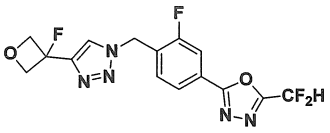
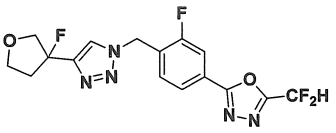
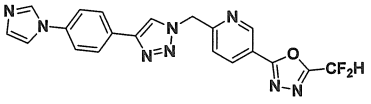
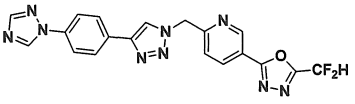
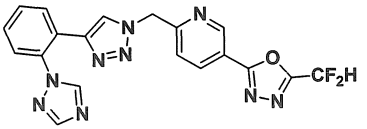
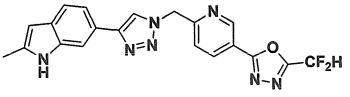
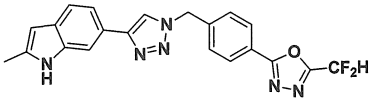
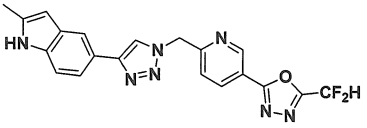
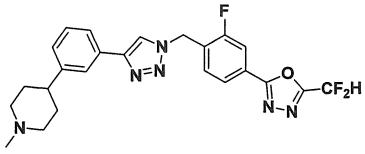
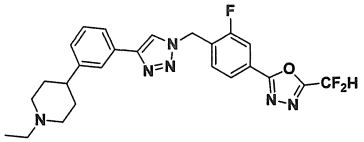
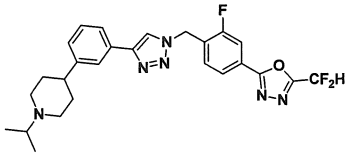
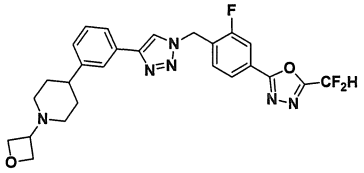
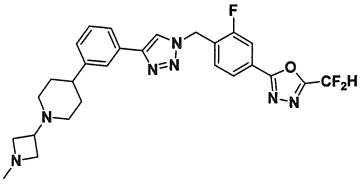
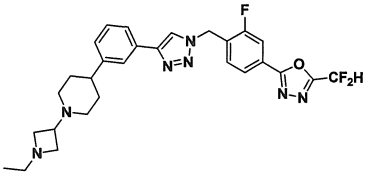
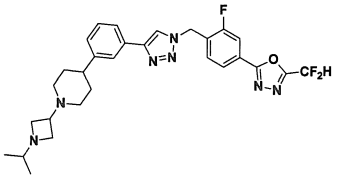
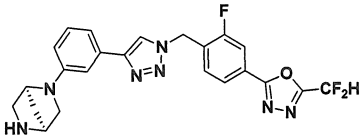
91	3926		92	3944	
93	3945		94	3949	
			96	3951	
97	3952		98	3953	
99	3954		100	3955	
101	3956		102	3957	
103	3958		104	3959	
105	3960		106	3961	
107	3962		108	3963	
109	3964		110	3965	
111	3966		112	3980	

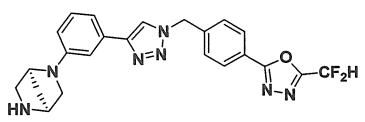
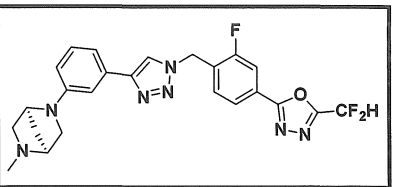
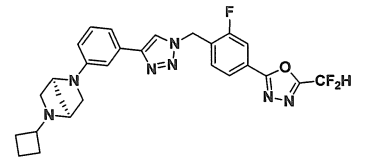
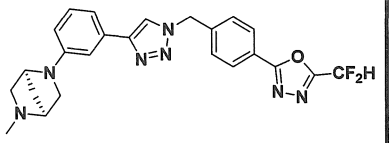
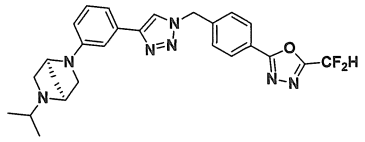
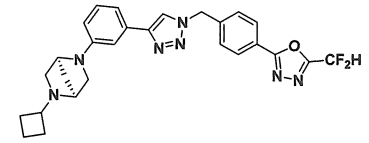
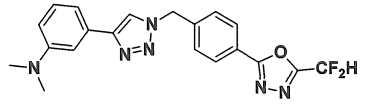
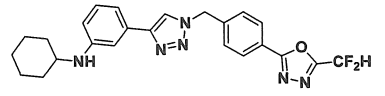
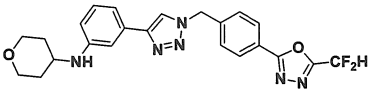
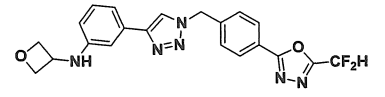
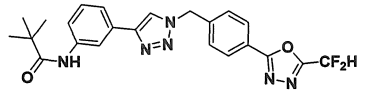
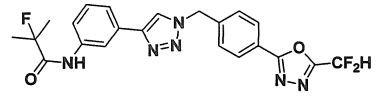
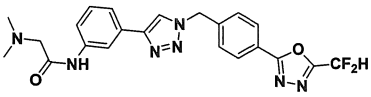
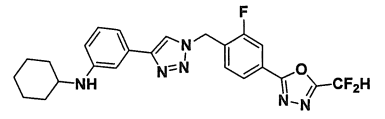
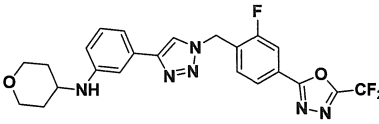
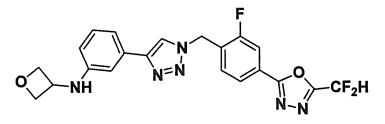
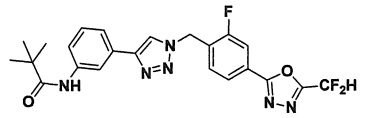
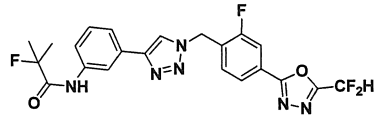
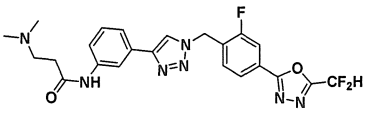
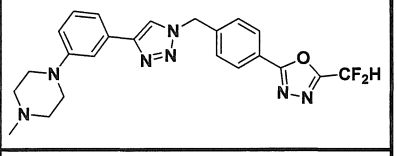
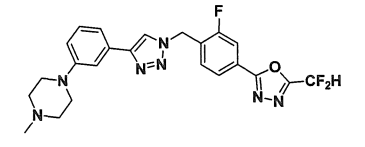
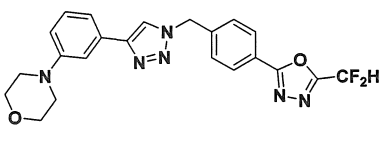
113	3981		114	3985	
115	3986		116	3987	
117	3988		118	3989	
119	3990		120	3991	
121	3999		122	4000	
123	4001		124	4002	
125	4003		126	4004	
127	4005		128	4006	
129	4007		130	4008	
131	4009		132	4010	
133	4011		134	4012	

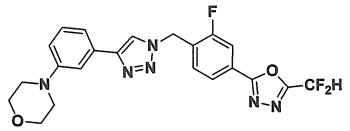
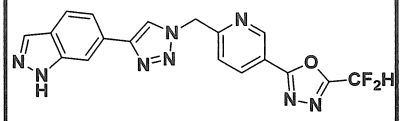
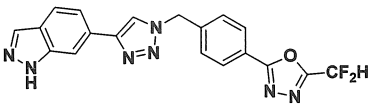
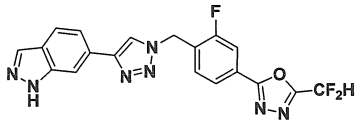
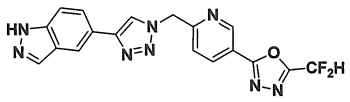
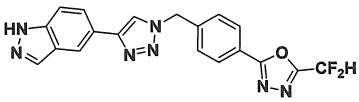
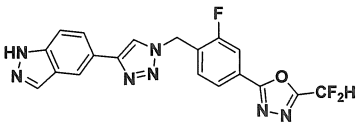
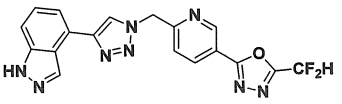
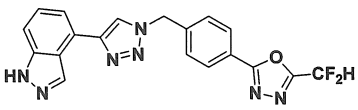
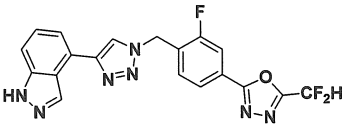
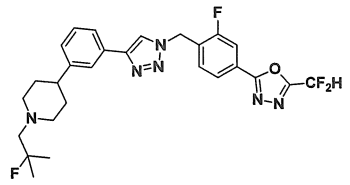
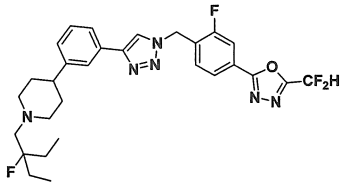
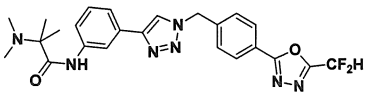
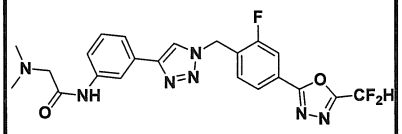
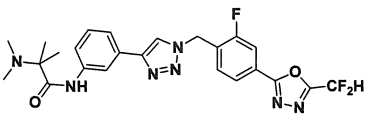
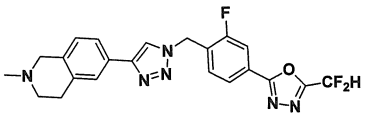
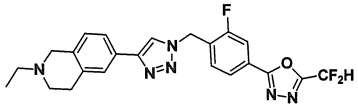
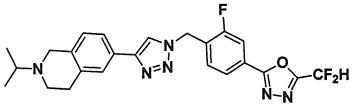
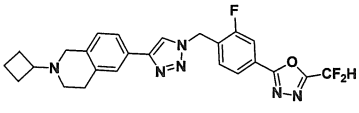
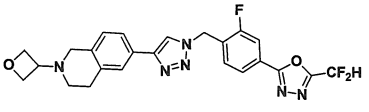
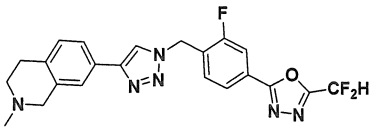
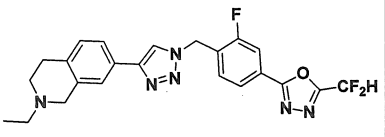
135	4013		136	4014	
137	4015		138	4023	
139	4026		140	4027	
141	4028		142	4029	
143	4051		144	4052	
145	4053		146	4054	
147	4055		148	4070	
149	4071		150	4072	
151	4073		152	4074	
153	4075		154	4076	
155	4077		156	4078	

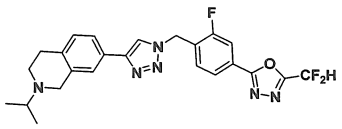
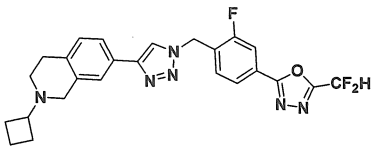
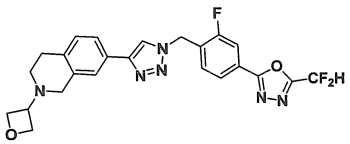
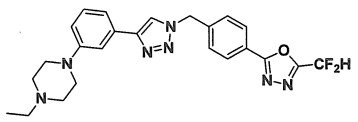
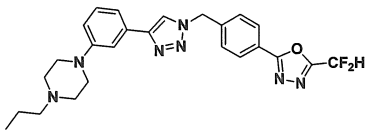
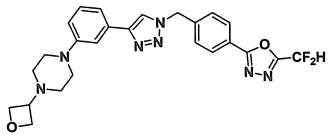
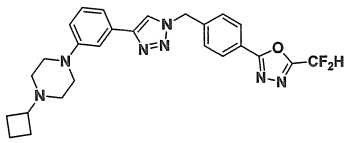
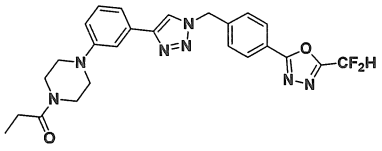
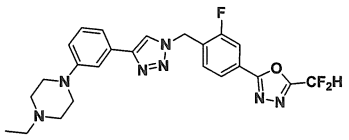
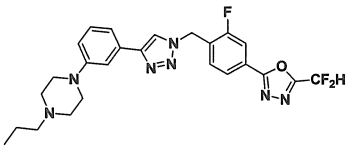
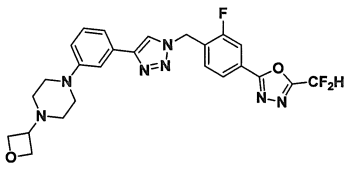
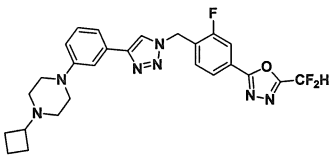
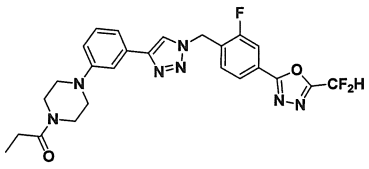
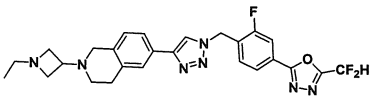
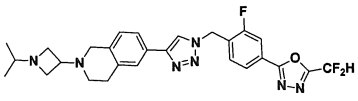
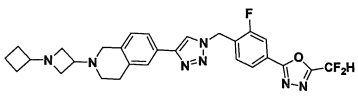
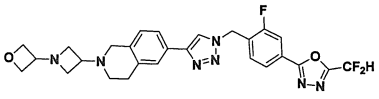
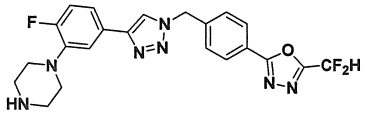
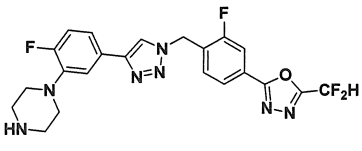
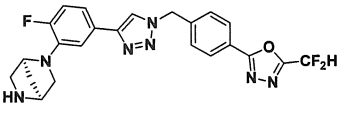
157	4079		158	4080	
159	4081		160	4082	
161	4104		162	4105	
163	4106		164	4107	
165	4108		166	4109	
167	4110		168	4111	
169	4112		170	4133	
171	4134		172	4135	
173	4136		174	4178	
175	4179		176	4180	
177	4181		178	4182	

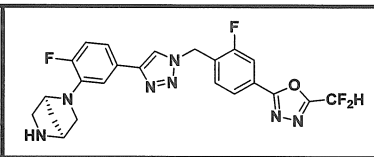
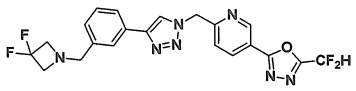
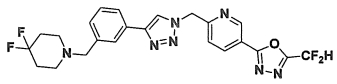
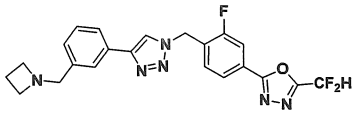
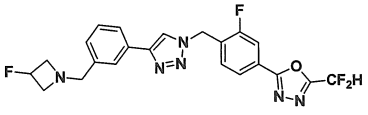
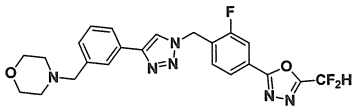
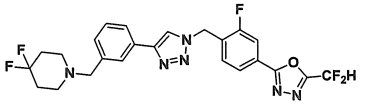
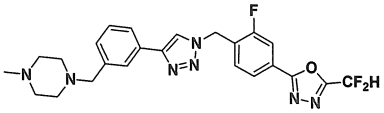
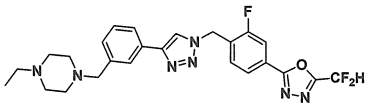
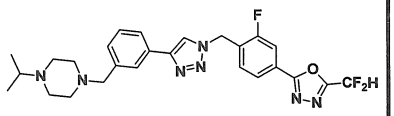
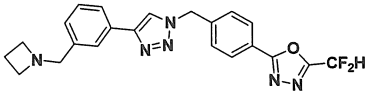
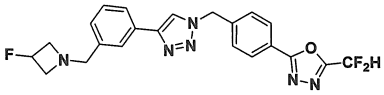
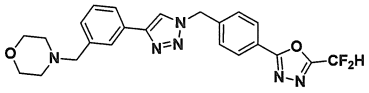
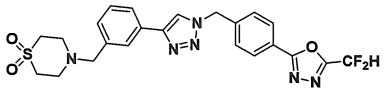
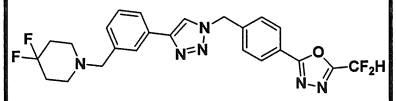
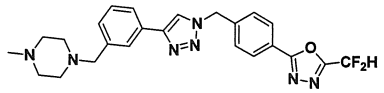
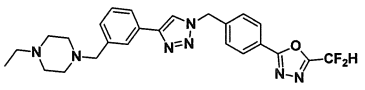
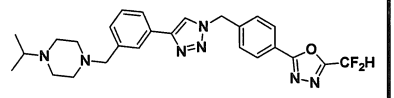
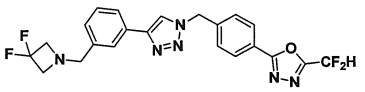
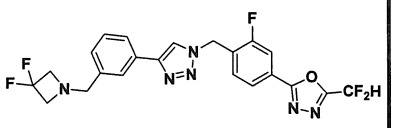
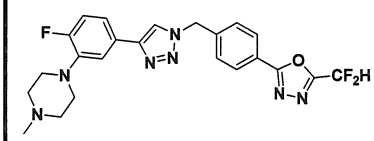
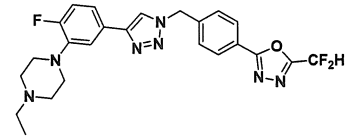
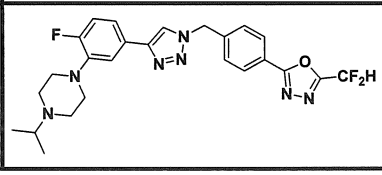
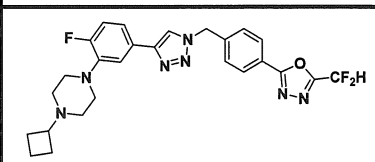
179	4183		180	4184	
181	4185		182	4186	
183	4187		184	4208	
185	4209		186	4210	
187	4211		188	4212	
189	4213		190	4229	
191	4230		192	4231	
193	4232		194	4233	
195	4234		196	4235	
197	4276		198	4277	
199	4278		200	4279	

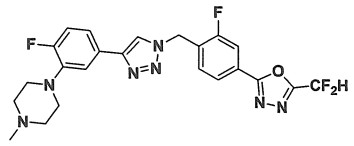
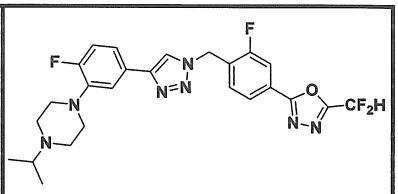
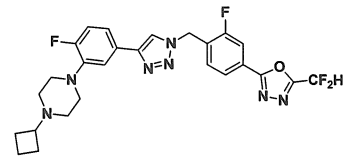
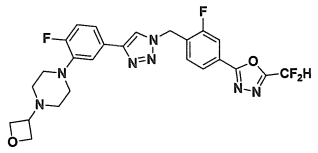
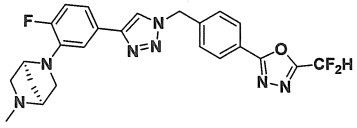
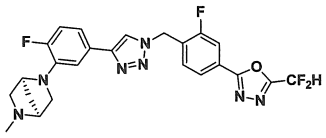
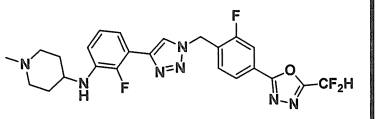
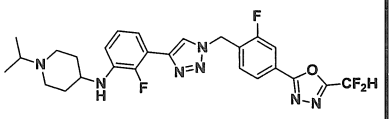
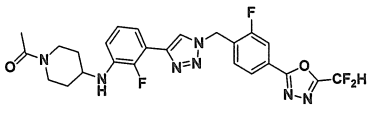
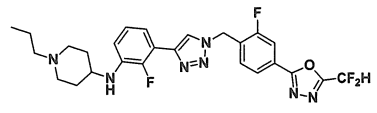
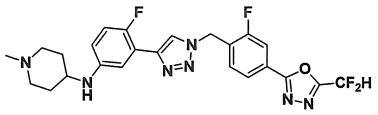
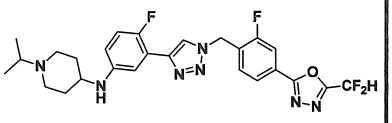
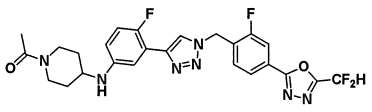
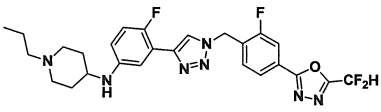
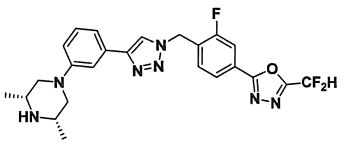
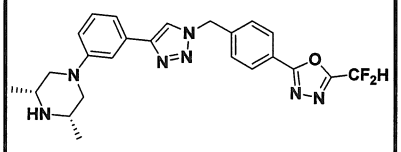
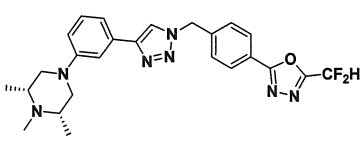
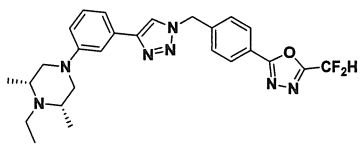
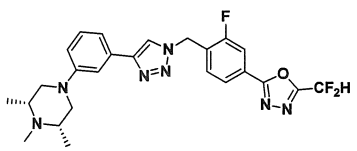
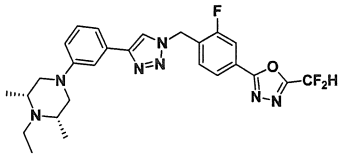
201	4280		202	4281	
203	4282		204	4283	
205	4284		206	4285	
207	4286		208	4287	
209	4288		210	4289	
211	4290		212	4291	
213	4292		214	4293	
215	4294		216	4295	
217	4296		218	4316	

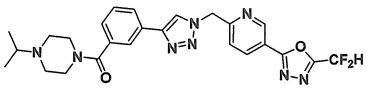
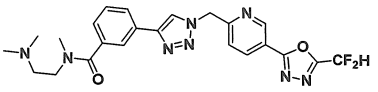
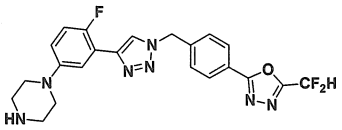
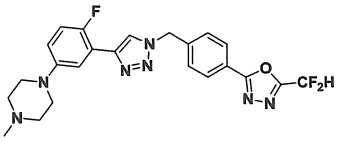
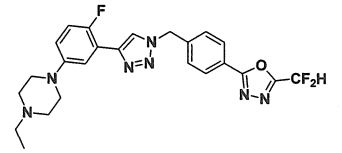
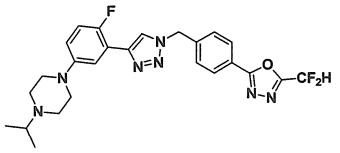
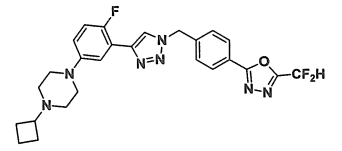
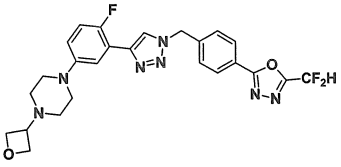
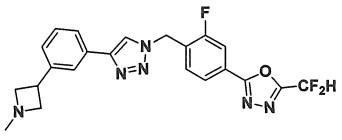
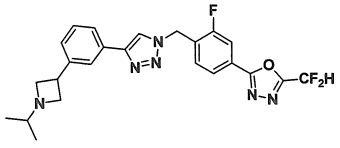
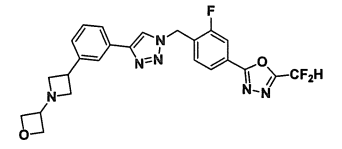
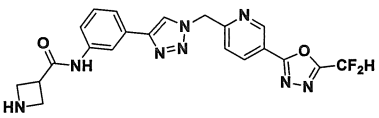
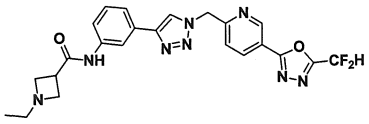
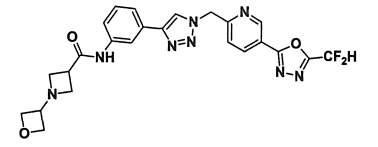
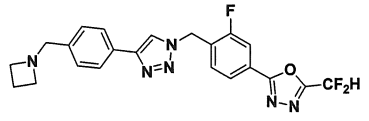
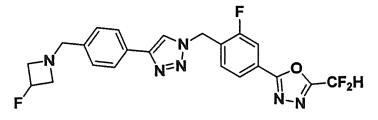
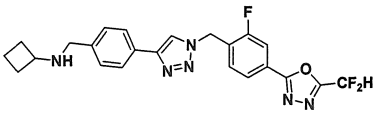
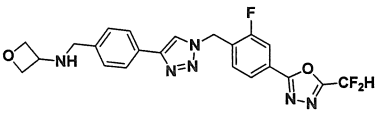
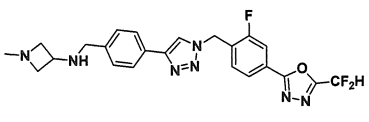
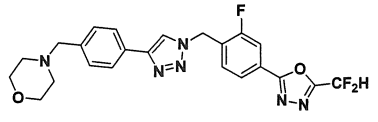
219	4317		220	4318	
221	4319		222	4320	
223	4321		224	4322	
225	4323		226	4324	
227	4325		228	4326	
229	4327		230	4328	
231	4329		232	4330	
233	4331		234	4332	
235	4333		236	4334	
237	4335		238	4336	
239	4337		240	4338	

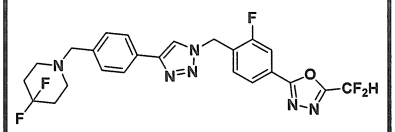
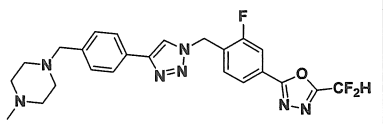
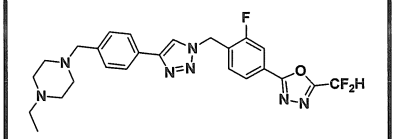
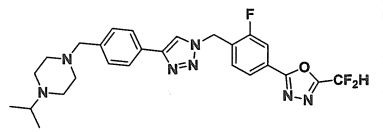
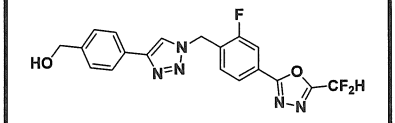
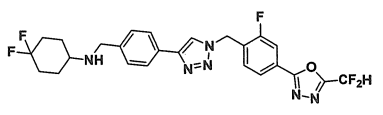
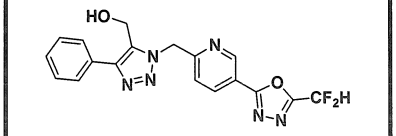
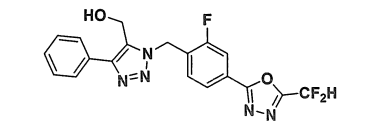
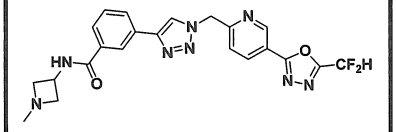
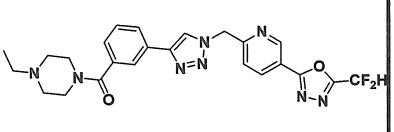
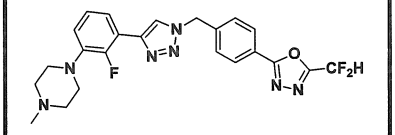
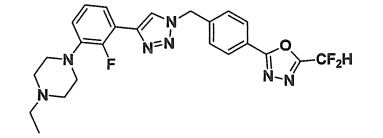
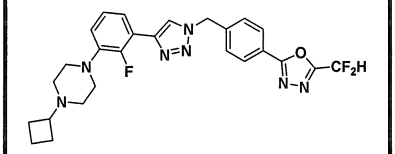
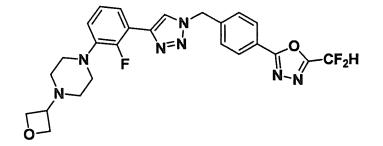
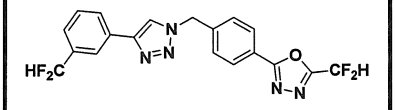
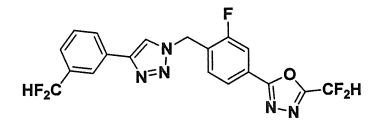
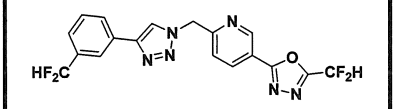
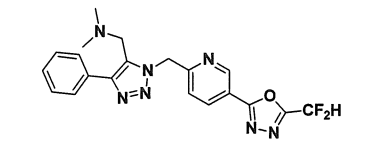
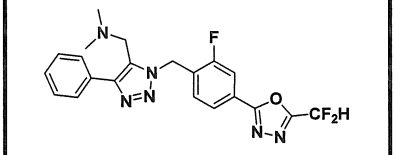
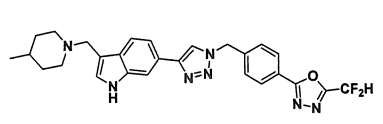
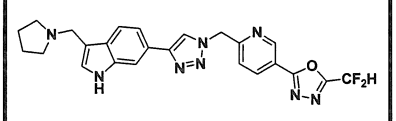
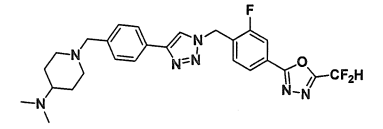
241	4339		242	4340	
243	4341		244	4342	
245	4343		246	4344	
247	4345		248	4346	
249	4347		250	4348	
251	4349		252	4350	
253	4351		254	4352	
255	4353		256	4358	
257	4359		258	4360	
259	4361		260	4362	
261	4363		262	4364	

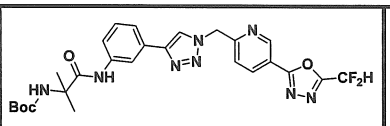
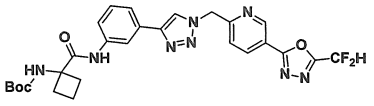
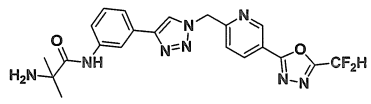
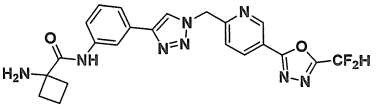
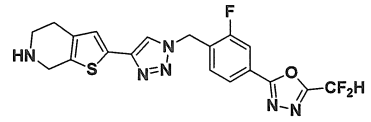
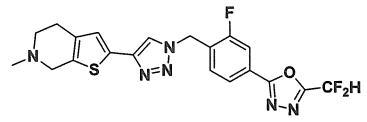
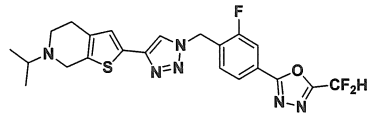
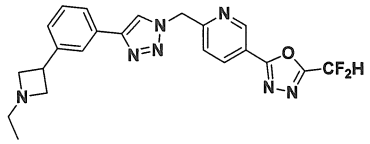
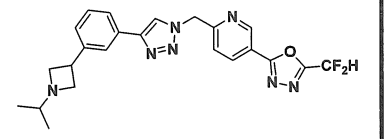
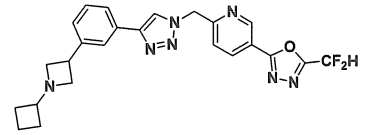
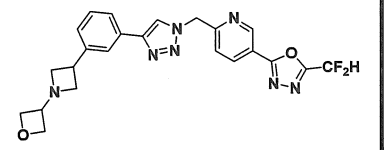
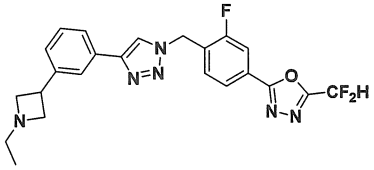
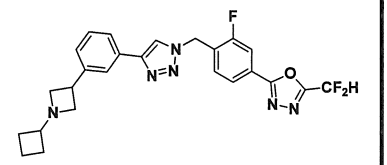
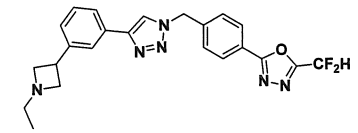
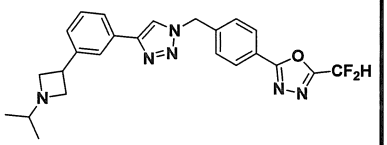
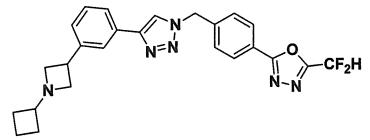
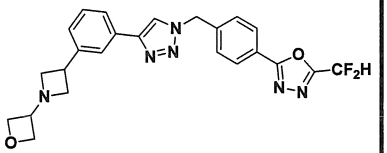
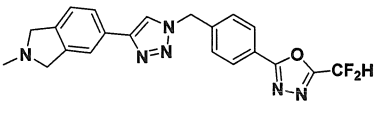
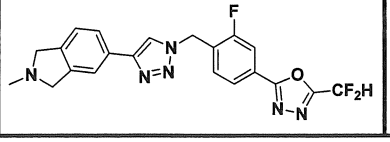
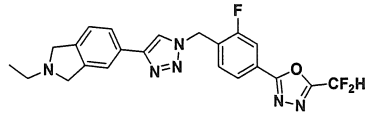
263	4365		264	4366	
265	4367		266	4368	
267	4369		268	4370	
269	4371		270	4372	
271	4373		272	4374	
273	4375		274	4376	
275	4377		276	4392	
277	4393		278	4394	
279	4395		280	4396	
281	4397		282	4398	

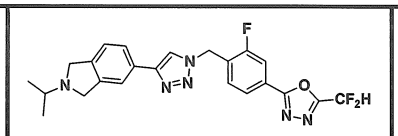
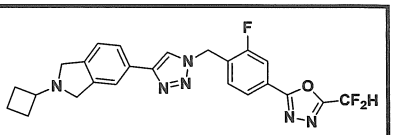
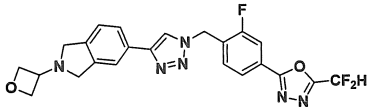
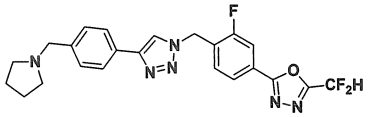
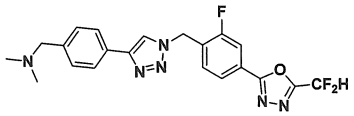
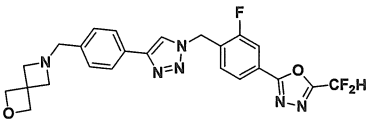
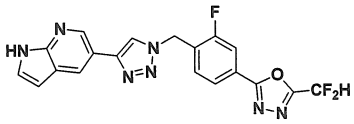
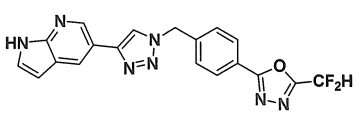
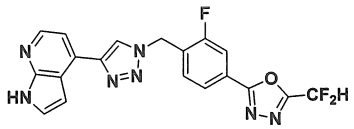
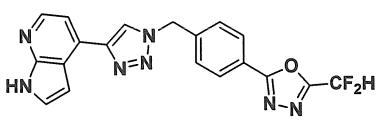
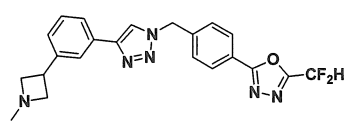
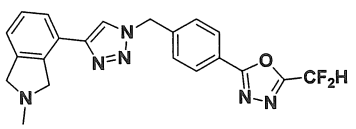
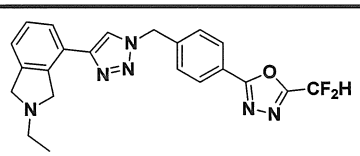
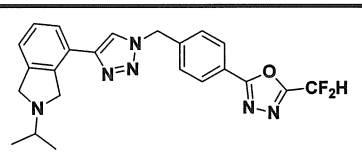
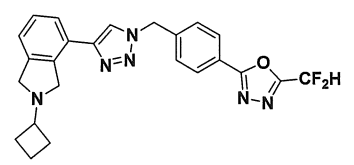
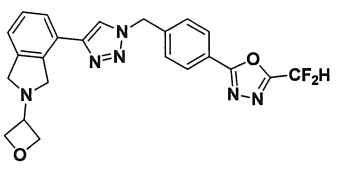
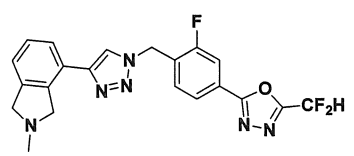
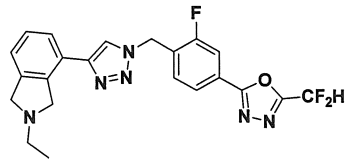
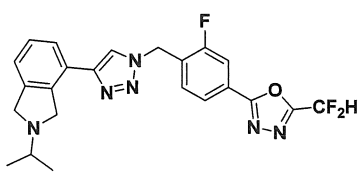
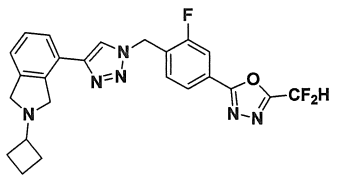
283	4399		284	4400	
285	4401		286	4402	
287	4403		288	4404	
289	4405		290	4406	
291	4407		292	4408	
293	4409		294	4410	
295	4411		296	4412	
297	4413		298	4414	
299	4415		300	4416	
301	4417		302	4418	
303	4419		304	4420	
305	4421		306	4422	

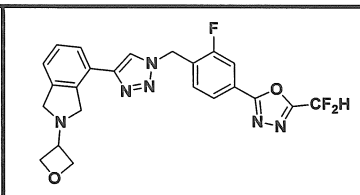
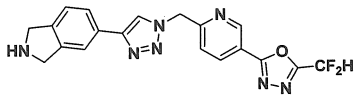
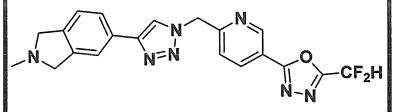
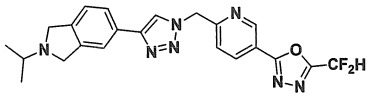
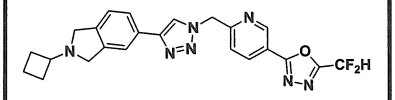
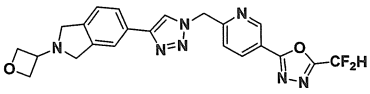
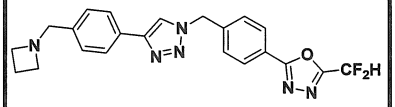
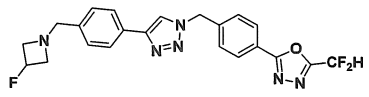
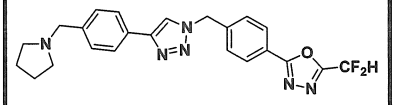
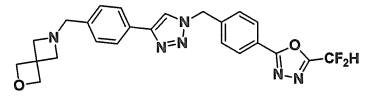
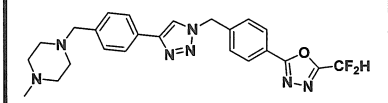
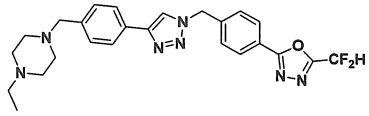
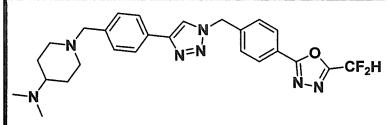
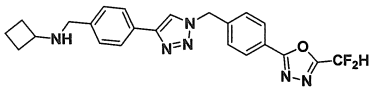
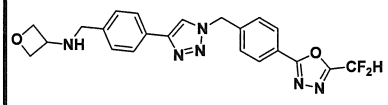
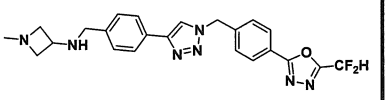
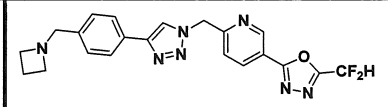
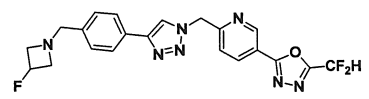
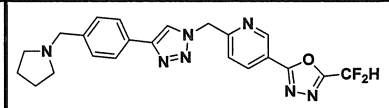
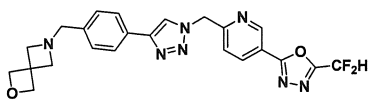
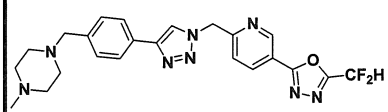
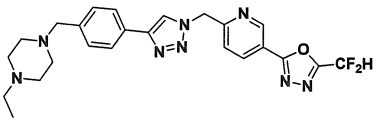
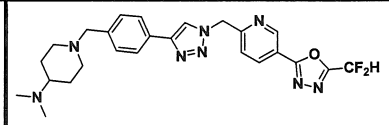
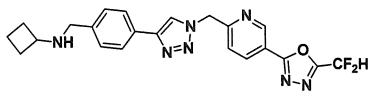
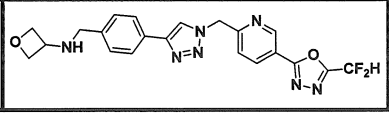
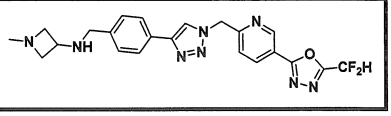
307	4424		308	4425	
309	4426		310	4427	
311	4429		312	4430	
313	4431		314	4432	
315	4433		316	4434	
317	4435		318	4436	
319	4437		320	4438	
321	4439		322	4440	
323	4441		324	4442	
325	4443		326	4444	

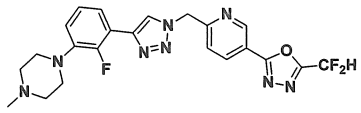
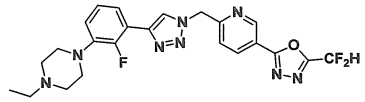
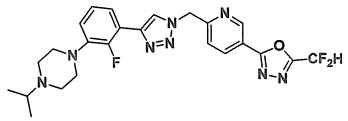
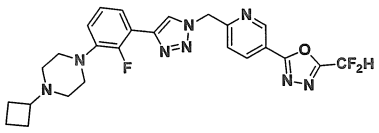
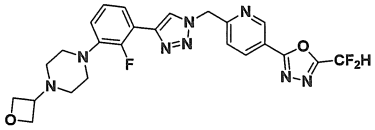
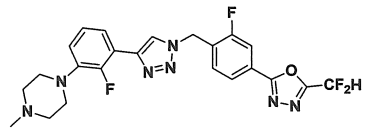
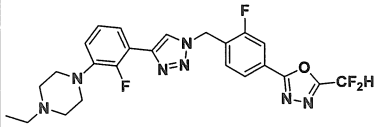
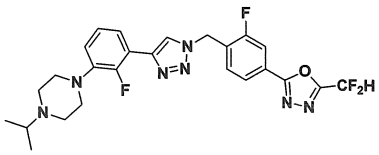
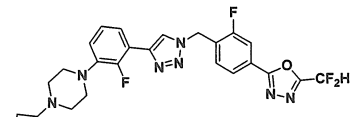
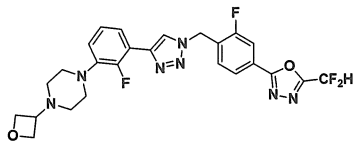
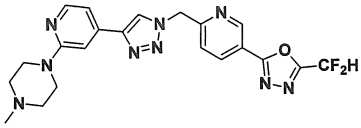
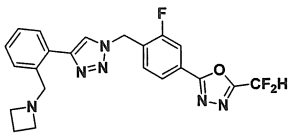
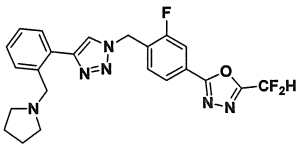
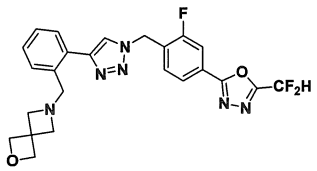
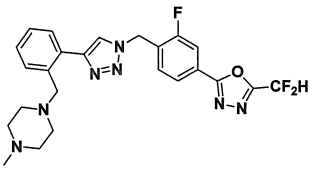
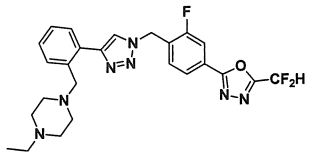
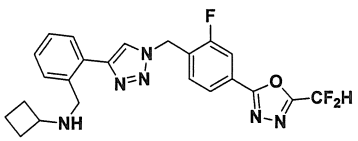
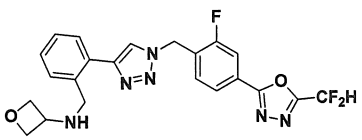
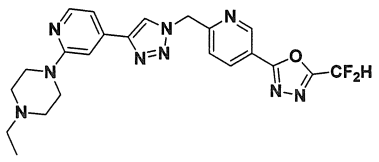
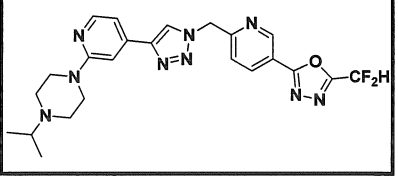
327	4448		328	4449	
329	4450		330	4451	
331	4452		332	4453	
333	4454		334	4455	
335	4460		336	4461	
337	4462		338	4463	
339	4464		340	4465	
341	4466		342	4467	
343	4468		344	4469	
345	4470		346	4471	

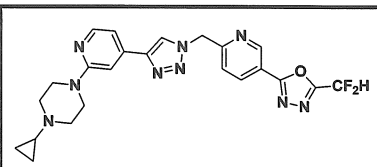
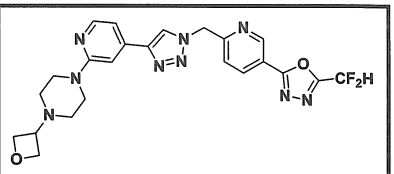
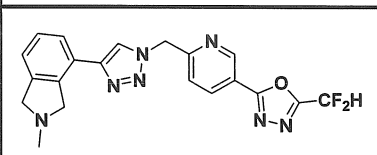
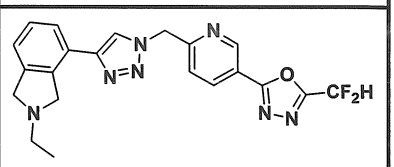
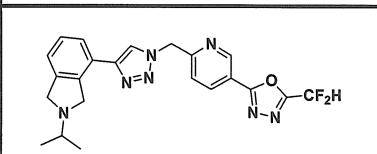
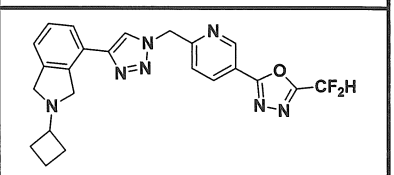
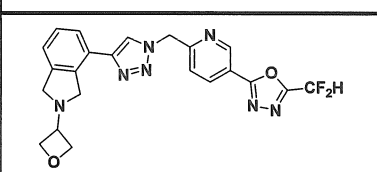
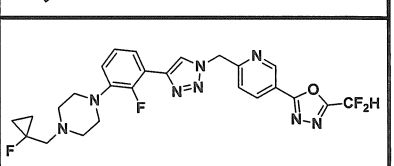
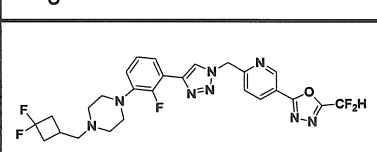
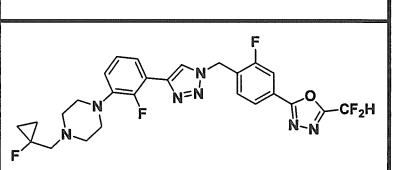
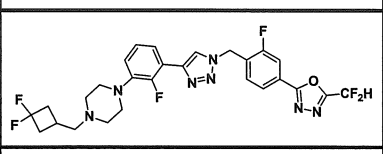
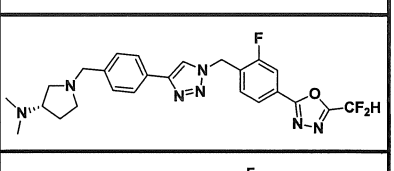
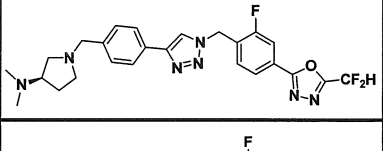
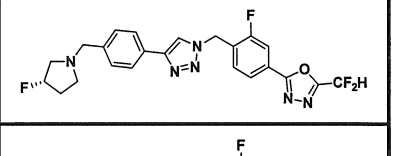
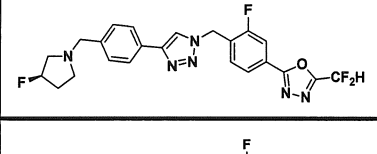
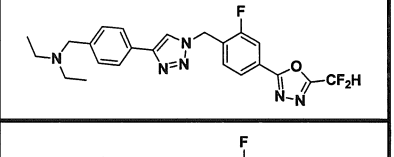
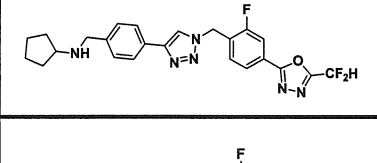
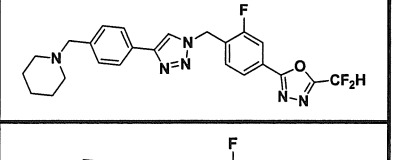
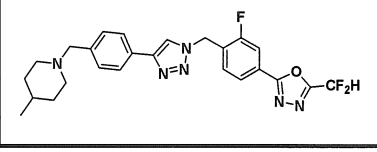
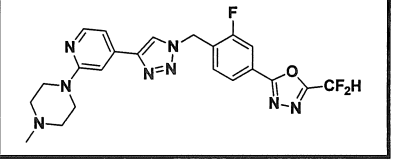
347	4472		348	4473	
349	4474		350	4475	
351	4476		352	4477	
353	4478		354	4479	
355	4480		356	4482	
357	4483		358	4484	
359	4485		360	4486	
361	4487		362	4488	
363	4489		364	4490	
365	4491		366	4492	
367	4493		368	4494	

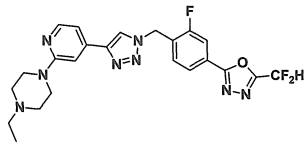
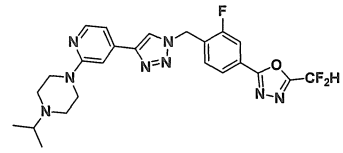
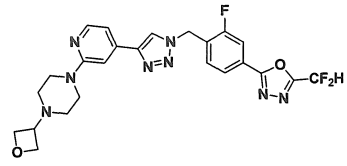
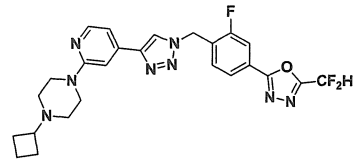
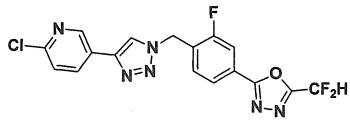
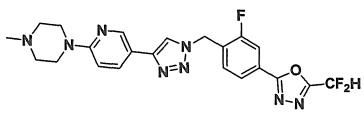
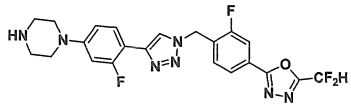
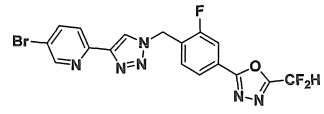
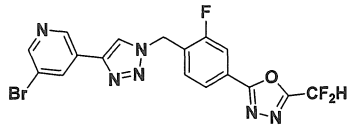
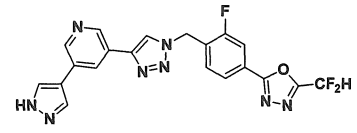
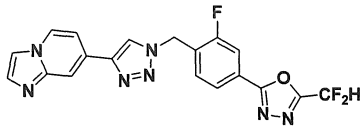
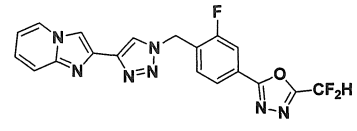
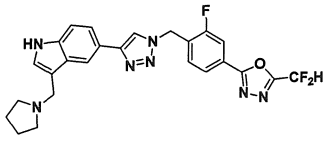
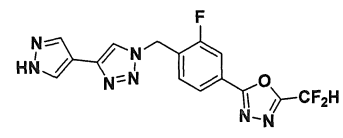
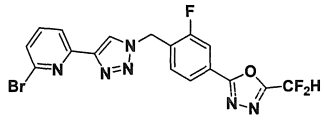
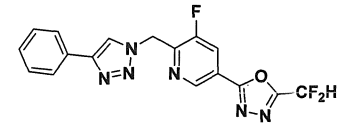
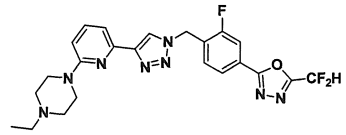
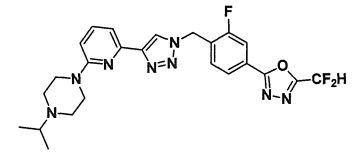
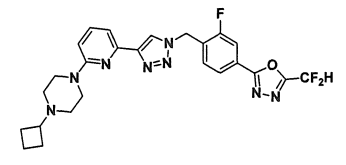
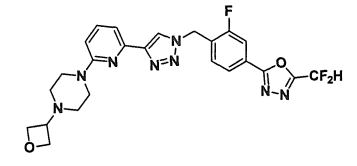
369	4495		370	4496	
371	4497		372	4498	
373	4499		374	4500	
375	4501		376	4502	
377	4503		378	4504	
379	4505		380	4506	
381	4507		382	4508	
383	4509		384	4510	
385	4511		386	4513	
387	4515		388	4516	

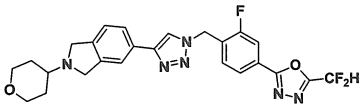
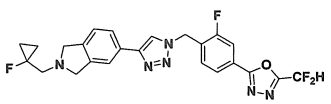
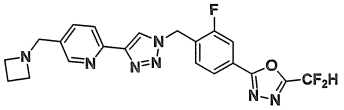
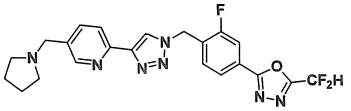
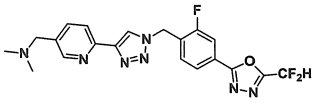
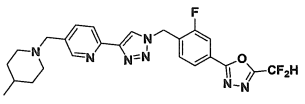
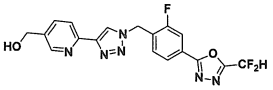
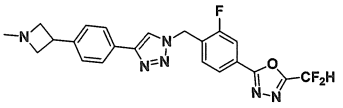
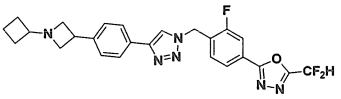
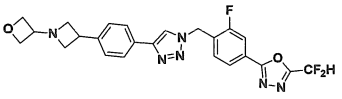
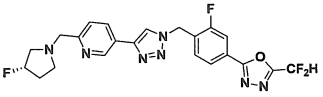
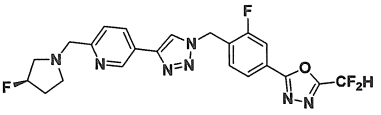
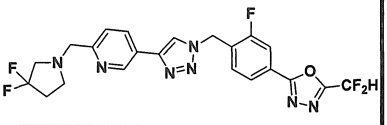
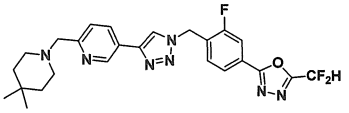
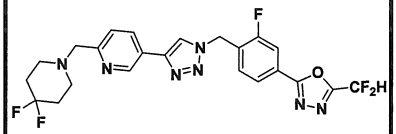
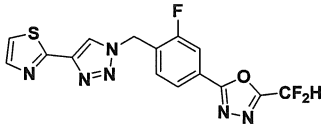
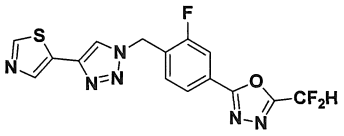
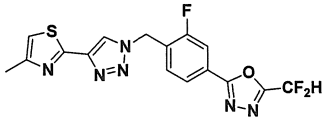
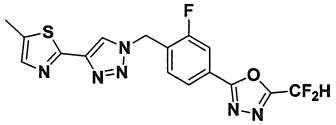
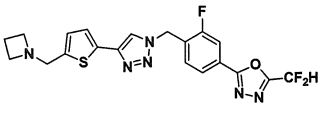
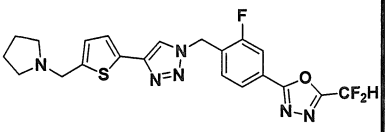
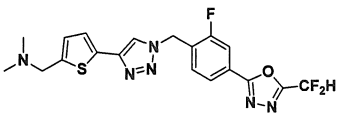
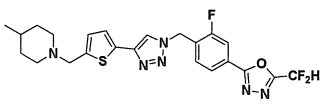
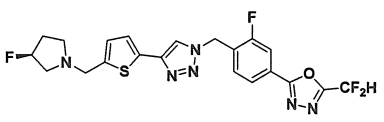
389	4517		390	4518	
391	4519		392	4521	
393	4522		394	4523	
395	4524		396	4525	
397	4526		398	4527	
399	4528		400	4529	
401	4530		402	4531	
403	4532		404	4533	
405	4534		406	4535	
407	4536		408	4537	

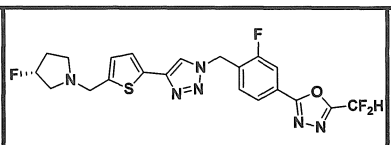
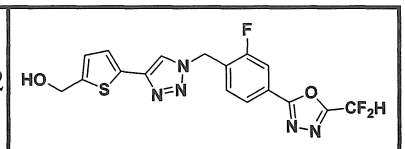
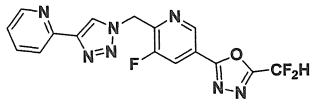
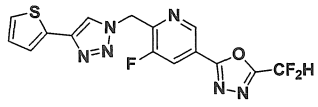
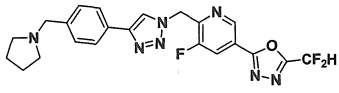
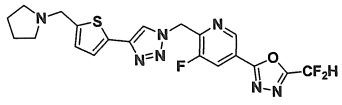
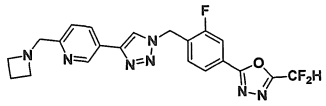
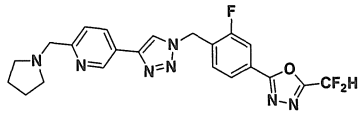
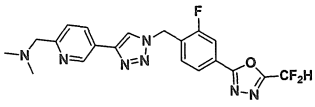
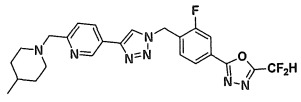
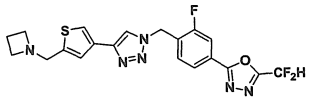
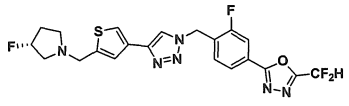
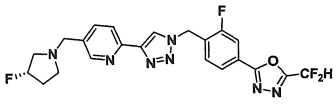
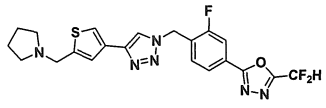
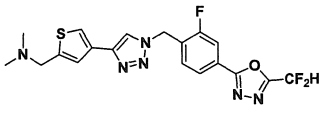
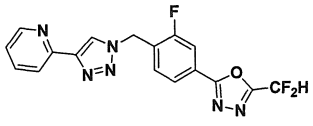
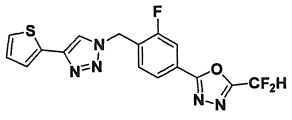
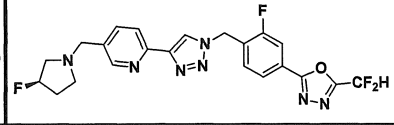
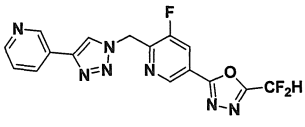
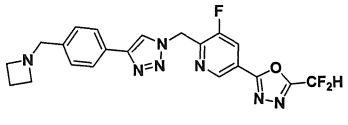
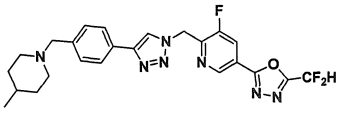
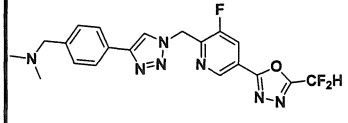
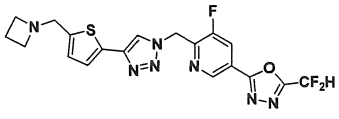
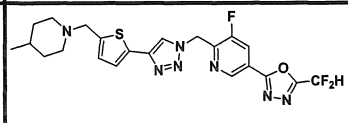
409	4538		410	4539	
411	4540		412	4541	
413	4542		414	4543	
415	4548		416	4549	
417	4550		418	4551	
419	4552		420	4553	
421	4554		422	4555	
423	4556		424	4557	
425	4558		426	4559	
427	4560		428	4561	
429	4562		430	4563	
431	4564		432	4565	
433	4566		434	4567	

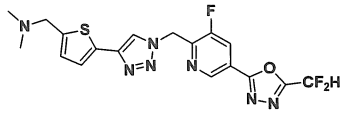
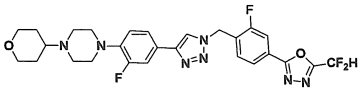
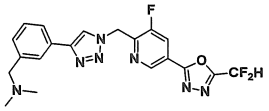
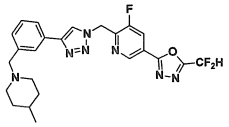
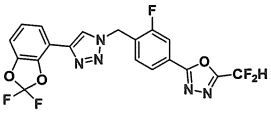
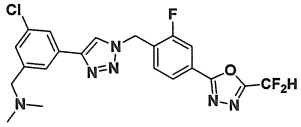
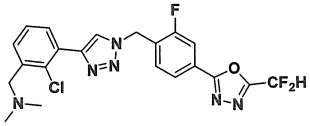
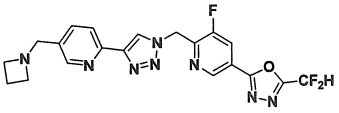
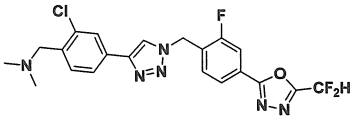
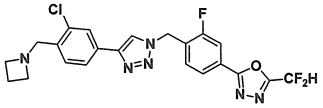
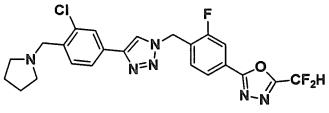
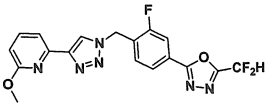
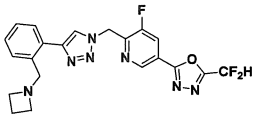
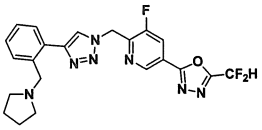
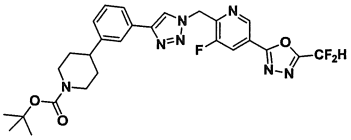
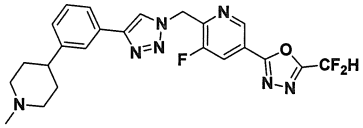
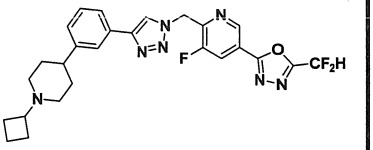
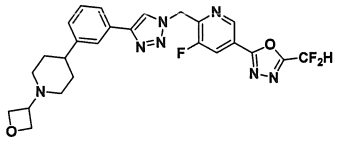
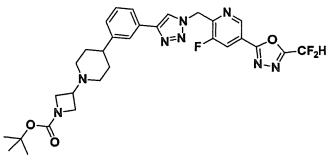
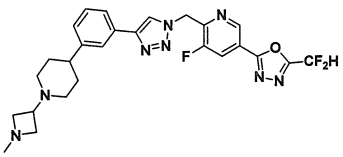
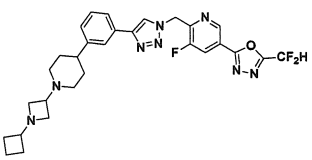
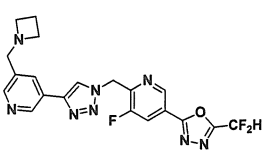
435	4569		436	4570	
437	4571		438	4572	
439	4573		440	4576	
441	4577		442	4578	
443	4579		444	4580	
445	4582		446	4583	
447	4585		448	4586	
449	4587		450	4588	
451	4589		452	4590	
453	4591		454	4592	

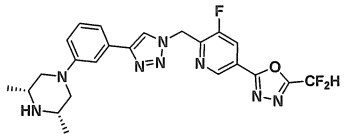
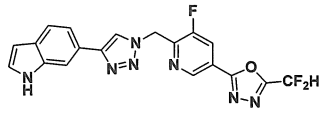
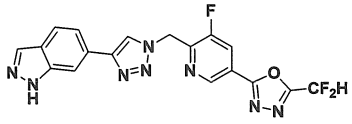
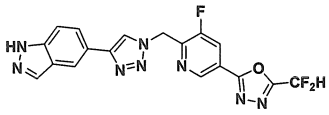
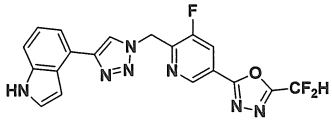
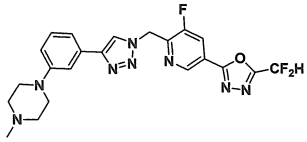
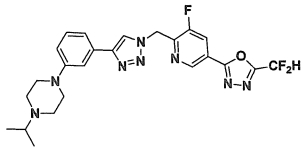
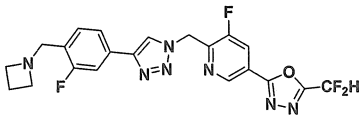
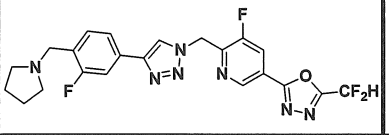
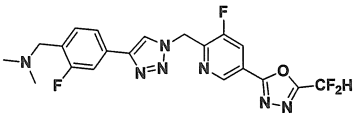
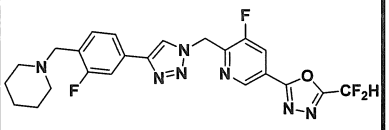
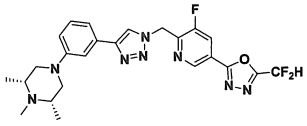
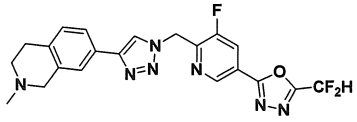
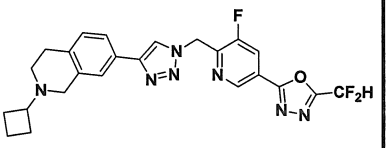
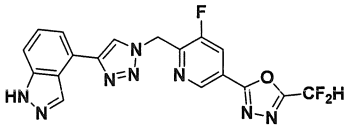
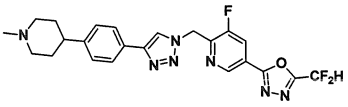
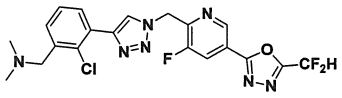
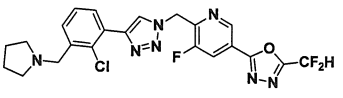
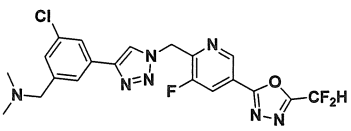
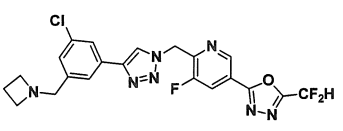
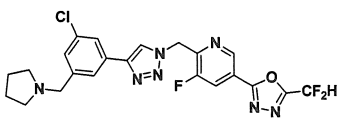
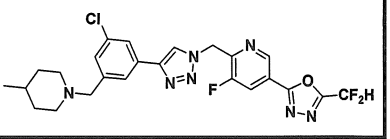
455	4593		456	4594	
457	4595		458	4596	
459	4597		460	4598	
461	4599		462	4600	
463	4601		464	4602	
465	4603		466	4604	
467	4605		468	4606	
469	4607		470	4608	
471	4609		472	4610	
473	4611		474	4633	

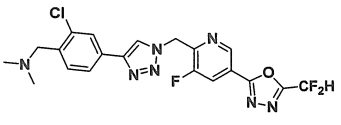
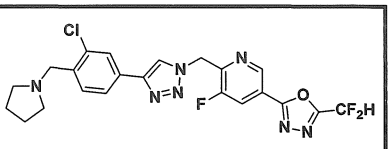
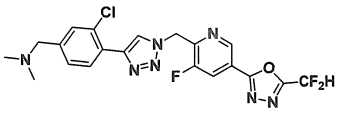
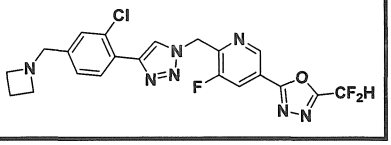
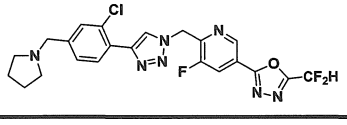
475	4634		476	4635	
477	4636		478	4640	
479	16781		480	16789	
481	16797		482	16928	
483	16930		484	17058	
485	17198		486	17201	
487	17255		488	17261	
489	17263		490	17347	
491	17362		492	17363	
493	17364		494	17365	

495	17458		496	17460	
497	17532		498	17533	
499	17534		500	17535	
501	17545		502	17698	
503	17699		504	17700	
505	17773		506	17774	
507	17775		508	17777	
509	17778		510	17848	
511	17851		512	17854	
513	17857		514	17912	
515	17913		516	17914	
517	17915		518	17916	

519	17917		520	17922	
521	17983		522	17984	
523	18058		524	18059	
525	18174		526	18175	
527	18176		528	18177	
529	18178		530	18180	
531	18185		532	18187	
533	18188		534	18256	
535	18258		536	18260	
537	18305		538	18306	
539	18307		540	18308	
541	18309		542	18310	

543	18311		544	18327	
545	18457		546	18459	
547	18470		548	18483	
549	18554		550	18622	
551	18711		552	18712	
553	18713		554	18736	
555	18822		556	18823	
557	18868		558	18869	
559	18870		560	18871	
561	18872		562	18877	
563	18878		564	18882	

565	18893		566	18918	
567	18919		568	18920	
569	18921		570	18924	
571	18926		572	18947	
573	18948		574	18949	
575	18950		576	18961	
577	19002		578	19004	
579	19058		580	19087	
581	19088		582	19089	
583	19090		584	19091	
585	19092		586	19093	

587	19094		588	19096	
589	19098		590	19099	
591	19100				

6. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm 1-5, các đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó là thành phần hoạt tính.