



(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) 
1-0023179

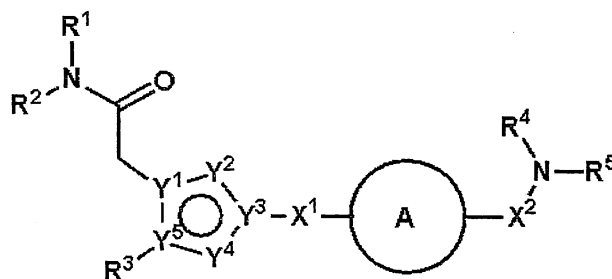
(51)⁷ **C07D 207/444**, A61K 31/4164, 31/4178, (13) **B**
31/4196, 31/4439, 31/444, 31/454,
31/4545, 31/46, 31/4725, 31/496, 31/537,
31/5377, 31/5386, 31/541, 31/553, A61P
1/04, 9/10, 9/12, 17/14, 25/00, 25/08,
25/14, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30,
29/00, 37/02, 43/00, C07D 231/12, 233/64,
233/70, 249/08, 249/10, 263/32, 277/20,
277/30, 401/04, 401/10, 403/04, 403/06,
403/10, 413/10, 451/06, 491/107, 498/08

- | | |
|--|-------------------------------|
| (21) 1-2014-01692 | (22) 25.10.2012 |
| (86) PCT/JP2012/077541 25.10.2012 | (87) WO2013/062027 02.05.2013 |
| (30) 2011-236487 27.10.2011 JP | |
| (45) 25.02.2020 383 | (43) 25.08.2014 317 |
| (73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan | |
| (72) YOSHINAGA, Mitsukane (JP), KUWADA, Takeshi (JP), MIYAKOSHI, Naoki (JP),
ISHIZAKA, Tomoko (JP), WAKASUGI, Daisuke (JP), SHIROKAWA, Shin-ichi
(JP), HATTORI, Nobutaka (JP), SHIMAZAKI, Youichi (JP) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |

(54) **HỢP CHẤT AZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như rối loạn khí sắc, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, bệnh hói, và v.v..

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất azol có công thức chung (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có tác dụng đối kháng chống lại thụ thể hormon chống bài niệu (AVP) V1b:



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có khung azol mà có tác dụng đối kháng với thụ thể hormon chống bài niệu (arginine-vasopressin: AVP) V1b và dược phẩm chứa hợp chất này làm hoạt chất, cụ thể là, thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như rối loạn khí sắc (bao gồm bệnh trầm cảm), rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, và bệnh hói.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hormon chống bài niệu (Arginine-vasopressin: AVP) là một peptit gồm chín axit amin được sinh tổng hợp chủ yếu ở vùng dưới đồi và liên quan mật thiết với hormon thùy sau tuyến yên trong việc điều chỉnh áp suất thẩm thấu huyết thanh, áp suất máu, và thể tích dịch thể.

Cho đến nay, thụ thể AVP đã được tách dòng nuôi cấy thành ba kiểu phụ, thụ thể V1a, V1b, và V2, tất cả chúng đều được biết là thụ thể bảy màng. Thụ thể V2 được nối với Gs để làm tăng mức cAMP. Thụ thể V1a được nối với Gq/11 để tạo điều kiện thuận lợi cho sự đáp ứng PI và làm tăng mức Ca nội bào. Thụ thể V1a được biểu hiện ở não, gan, tuyến thượng thận, và cơ trơn mạch chẳng hạn, và có liên quan đến tác dụng co mạch. Như thụ thể V1a, thụ thể V1b cũng được nối với Gq/11 để tạo điều kiện thuận lợi cho sự đáp ứng PI (xem các tài liệu phi sáng chế 1 và 2). Thụ thể V1b được thấy phổ biến nhất ở tuyến yên (được biểu hiện trong 90% hoặc nhiều hơn tế bào tiết ACTH của thùy trước) và được đánh giá là tham gia trong quá trình tiết ACTH do AVP gián tiếp gây ra từ thùy trước tuyến yên. Không giống trong tuyến yên, thụ thể V1b được phân bố rộng rãi ở não và xuất hiện với lượng lớn không chỉ ở hệ vỏ não rìa bao gồm hồi hải mã, hạch hạnh nhân và vỏ não nội khứu mà còn ở vỏ não, bóng khứu giác, và nhân raphe là nhân có nguồn gốc của hệ thần kinh serotonin (xem các tài liệu

phi sáng chế 3 và 4).

Trong những năm gần đây, sự liên quan của thụ thể V1b trong rối loạn khí sắc hoặc rối loạn lo âu đã được đề xuất, và sự hữu ích của chất đối kháng thụ thể V1b đang được nghiên cứu. Chuột bất hoạt thụ thể V1b thể hiện hành vi hung hăng giảm (xem tài liệu phi sáng chế 5). Ngoài ra, việc tiêm chất đối kháng thụ thể V1b vào vùng vách ngăn làm kéo dài thời gian dành cho sự vui vẻ (tác dụng giống giải lo âu) trong thử nghiệm chữ thập nâng cao (xem tài liệu phi sáng chế 6). Trong những năm gần đây, hợp chất 1,3-dihydro-2H-indol-2-on sử dụng ngoại vi đã được tạo ra ở dạng chất đối kháng đặc hiệu thụ thể V1b (xem các tài liệu sáng chế 1 đến 3). Ngoài ra, hợp chất 1,3-dihydro-2H-indol-2-on đã được báo cáo là thể hiện tác dụng chống trầm cảm và giải lo âu ở nhiều mô hình động vật (xem các tài liệu phi sáng chế 7 và 8). Hợp chất được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 có ái lực cao đối với thụ thể V1b (1×10^{-9} mol/L đến 4×10^{-9} mol/L) mà nó tác động chọn lọc vào; tuy nhiên, hợp chất này đối kháng AVP, AVP + CRF, và làm tăng ACTH do sự căng thẳng bị kiềm chế gây ra.

Gần đây, chất đối kháng thụ thể V1b có cấu trúc khác nhau từ hợp chất 1,3-dihydro-2H-indol-2-on đã được báo cáo và chúng là hợp chất quinazolin-4-on (xem các tài liệu sáng chế 4 và 10), hợp chất β -lactam (xem các tài liệu sáng chế 5 và 7), hợp chất azinon/diazinon (xem tài liệu sáng chế 6), hợp chất benzimidazolon (tài liệu sáng chế 8), hợp chất isoquinolinon (xem các tài liệu sáng chế 9 và 10), hợp chất pyridopyrimidin-4-on (xem tài liệu sáng chế 11), hợp chất pyrolo[1,2-a]pyrazin (xem tài liệu sáng chế 12), hợp chất pyrazolo[1,2-a]pyrazin (xem tài liệu sáng chế 13), hợp chất quinolin (xem tài liệu sáng chế 14), hợp chất tetrahydroquinolin sulfonamit (xem tài liệu phi sáng chế 9), hợp chất thiazol (xem tài liệu phi sáng chế 10), và hợp chất sulfonamit (xem tài liệu phi sáng chế 11). Tuy nhiên, không có báo cáo nào được thực hiện đối với hợp chất được mô tả trong sáng chế này mà có khung azol.

Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2001/055130

Tài liệu sáng chế 2: WO2005/021534

Tài liệu sáng chế 3: WO2005/030755

Tài liệu sáng chế 4: WO2006/095014
 Tài liệu sáng chế 5: WO2006/102308
 Tài liệu sáng chế 6: WO2006/133242
 Tài liệu sáng chế 7: WO2007/109098
 Tài liệu sáng chế 8: WO2008/025736
 Tài liệu sáng chế 9: WO2008/033757
 Tài liệu sáng chế 10: WO2008/033764
 Tài liệu sáng chế 11: WO2009/017236
 Tài liệu sáng chế 12: WO2009/130231
 Tài liệu sáng chế 13: WO2009/130232
 Tài liệu sáng chế 14: WO2011/096461

Các tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994

Tài liệu phi sáng chế 2: Lolait S, Brownstein M, PNAS, 92, 6783-6787, 1995

Tài liệu phi sáng chế 3: Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998

Tài liệu phi sáng chế 4: Hernando F, Burbach J, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001

Tài liệu phi sáng chế 5: Wersinger SR, Toung WS, Mol. Psychiatry, 7, 975-984, 2002

Tài liệu phi sáng chế 6: Liebsch G, Engelmann M, Neurosci. Lett., 217, 101-104, 1996

Tài liệu phi sáng chế 7: Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-1130, 2002

Tài liệu phi sáng chế 8: Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002

Tài liệu phi sáng chế 9: Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009

Tài liệu phi sáng chế 10: Chris A S, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011

Tài liệu phi sáng chế 11: James B, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters, 21, 3603-3607, 2011.

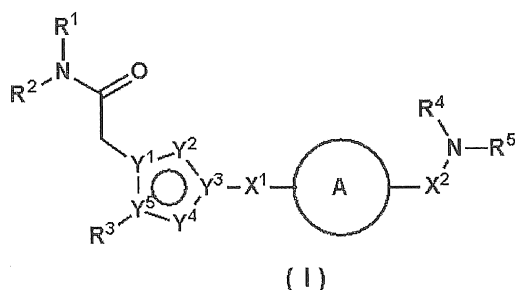
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất có tác dụng đối kháng thụ thể V1b và tạo ra thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như rối loạn khí sắc (bao gồm bệnh trầm cảm), rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, và bệnh hói.

Là kết quả của các thử nghiệm miệt mài, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất mới có khung azol mới mà có tác dụng đối kháng thụ thể V1b (sau đây hợp chất này được gọi là "hợp chất azol") và nhờ đó có được sáng chế.

Do đó, sáng chế bao gồm các phương án sau:

1. Hợp chất azol có công thức I:



[trong công thức I,

R^1 là nguyên tử hydro, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{1-5} alkoxy), C_{3-7} xycloalkyl, hoặc dị vòng no có 4 đến 8 cạnh;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-5} alkyl;

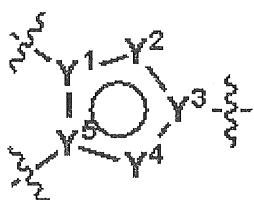
R^3 là aryl hoặc heteroaryl (aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkoxy, C_{1-5} alkyl, nguyên tử halogen, triflometyl, triflometoxy, xyano, hydroxy, diflometoxy, và C_{1-5} alkylsulfonyl);

R^4 và R^5 có thể là giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm là nguyên tử hydro,

C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C₃₋₇ xycloalkyl, và C₁₋₅ alkoxy), C₃₋₇ xycloalkyl, hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, và triflometyl), hoặc

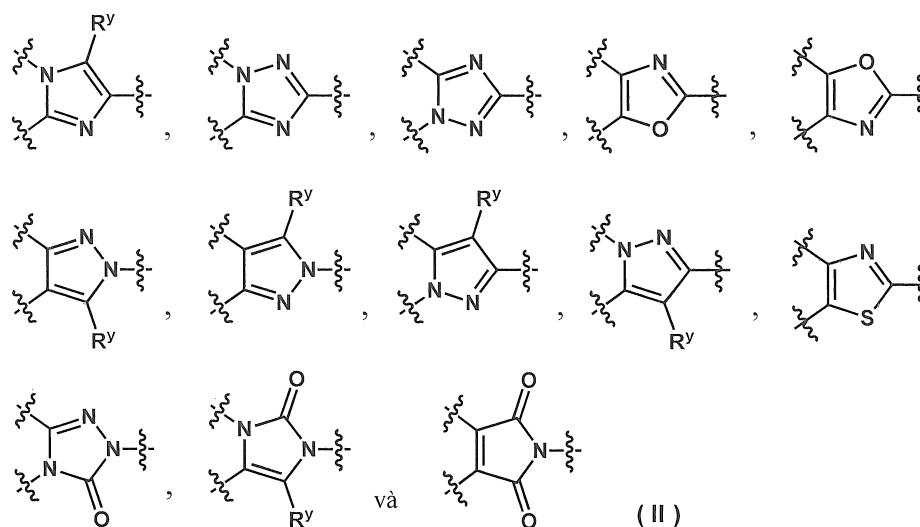
R⁴ và R⁵, cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, oxo, aminocarbonyl, mono-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, triflometyl, amino, mono-C₁₋₅ alkylamino, di-C₁₋₅ alkylamino và C₂₋₅ alkanoylamino, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C₁₋₅ alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl hoặc 7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl;

vòng azol tùy ý được thế này có công thức α :



(α)

có cấu trúc bất kỳ trong số các nhóm có công thức II sau:



trong đó:

R^y là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₅ alkyl;

X^1 và X^2 là sao cho

i) khi X^1 là liên kết đơn hoặc công thức $-\text{CO}-$, thì X^2 là $-\text{C}_{1-5}$ alkylen- hoặc $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ alkylen-; và

ii) khi X^1 là công thức -CONR^{x^1} -, thì X^2 là liên kết đơn;

R^{x1} là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₅ alkyl; và

vòng A là vòng benzen, dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₅ alkoxy), dị vòng no hoặc không no một phần có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một oxo) hoặc C₃₋₇ xycloalkan] hoặc muối được dụng của hợp chất azol.

2. Hợp chất azol hoặc muối được dùng của chúng theo phương án (1), trong đó trong công thức I nêu trên,

R^4 và R^5 có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{1-5} alkoxy), C_{3-7} xycloalkyl, hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{2-5} alkanoyl, và triflometyl), hoặc

R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{2-5} alkanoyl, oxo, aminocarbonyl, mono- C_{1-5} alkylaminocarbonyl, di- C_{1-5} alkylaminocarbonyl và triflometyl, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl hoặc 7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl.

3. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án (1) hoặc (2), trong đó trong công thức I nêu trên,

X^1 là liên kết đơn;

X^2 là $-C_{1-5}$ alkylen- hoặc $-O-C_{1-5}$ alkylen-; và

vòng A là vòng benzen, dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C_{1-5} alkoxy) hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một oxo).

4. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (3), trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng A là vòng benzen hoặc dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C_{1-5} alkoxy).

5. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (4), trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin (vòng benzen và vòng pyridin này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm mà được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C_{1-5} alkoxy).

6. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (5), trong đó trong công thức I nêu trên,

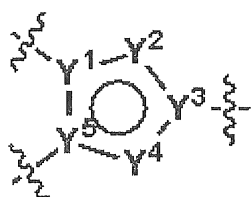
R^1 là C_{1-5} alkyl;

R^2 là nguyên tử hydro; và

R^3 là phenyl hoặc pyridyl (phenyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, và C_{1-5} alkylsulfonyl).

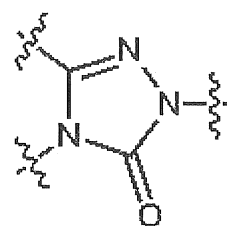
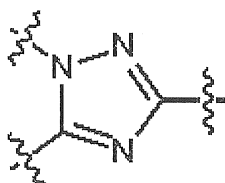
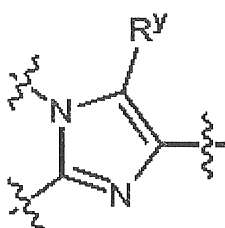
7. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (6), trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng azol tùy ý được thế này có công thức α sau:



(α)

có cấu trúc bất kỳ trong số các nhóm có công thức III sau:



(III)

trong đó

R^y là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

8. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (7), trong đó trong công thức I nêu trên,

X^1 là liên kết đơn;

X^2 là etylen hoặc metyletylen; và

R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen,

xyano, C₂₋₅ alkanoyl và triflometyl, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C₁₋₅ alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl.

9. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (8), trong đó trong công thức I nêu trên,

R⁴ và R⁵, cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử oxy trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no có 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl và C₁₋₅ alkyl, và dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nhóm C₁₋₅ alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl.

10. Dược phẩm chứa hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9) làm hoạt chất.

11. Thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn khí sắc, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, hoặc bệnh hói, chứa hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (9) làm hoạt chất.

Ưu điểm của sáng chế

Rõ ràng là hợp chất azol của sáng chế không chỉ thể hiện ái lực đối với thụ thể V1b mà còn thể hiện tác dụng đối kháng chống lại tác nhân kích thích đối với thụ thể bởi tuyến sinh lý.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả có các nghĩa sau.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

Thuật ngữ "C₁₋₅ alkyl" chỉ mạch thẳng hoặc mạch nhánh alkyl có 1 đến 5

nguyên tử cacbon, và ví dụ về chúng bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, và tert-pentyl.

Thuật ngữ " C_{3-7} xycloalkyl" có thể được lấy làm ví dụ bằng nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl.

Thuật ngữ " C_{1-5} alkoxy" chỉ nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, và ví dụ về chúng bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, và tert-pentyloxy.

Thuật ngữ " C_{1-5} alkylsulfonyl" chỉ nhóm sulfonyl được thế bằng " C_{1-5} alkyl" nêu trên, và ví dụ về chúng bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl, neopentylsulfonyl, và tert-pentylsulfonyl.

Thuật ngữ " C_{2-5} alkanoyl" chỉ nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 5 nguyên tử cacbon, và ví dụ về chúng bao gồm axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, và pivaloyl.

Thuật ngữ " C_{2-5} alkanoylamino" chỉ nhóm amino có một " C_{2-5} alkanoyl" nêu trên ở dạng phần tử thế và ví dụ về chúng bao gồm axetylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, valerylamino, isovalerylamino, và pivaloylamino.

Thuật ngữ "mono- C_{1-5} alkylaminocarbonyl" chỉ nhóm carbonyl được thế bằng amino có một nhóm " C_{1-5} alkyl" nêu trên ở dạng phần tử thế, và ví dụ về chúng bao gồm metylaminocarbonyl, etylaminocarbonyl, n-propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, n-butylaminocarbonyl, isobutylaminocarbonyl, sec-butylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, n-pentylaminocarbonyl, isopentylaminocarbonyl, và neopentylaminocarbonyl.

Thuật ngữ "mono- C_{1-5} alkylamino" chỉ nhóm amino có một nhóm " C_{1-5} alkyl" nêu trên ở dạng phần tử thế, và ví dụ về chúng bao gồm metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, và neopentylamino.

Thuật ngữ "di- C_{1-5} alkylaminocarbonyl" chỉ nhóm carbonyl được thế bằng

amino có hai nhóm "C₁₋₅ alkyl" giống nhau hoặc khác nhau nêu trên ở dạng phần tử thế, và ví dụ về chúng bao gồm dimetylaminocarbonyl, dietylaminocarbonyl, di(n-propyl)aminocarbonyl, di(isopropyl)aminocarbonyl, etylmetylaminocarbonyl, metyl(n-propyl)aminocarbonyl, và isopropyl(metyl)aminocarbonyl.

Thuật ngữ "di-C₁₋₅ alkylamino" chỉ nhóm amino có hai nhóm "C₁₋₅ alkyl" giống nhau hoặc khác nhau nêu trên ở dạng phần tử thế, và ví dụ về chúng bao gồm dimetylamino, dietylamino, di(n-propyl)amino, di(isopropyl)amino, etylmetylamino, metyl(n-propyl)amino, và isopropyl(metyl)amino.

Thuật ngữ "aryl" chỉ nhân vòng cacbon thơm một vòng hoặc hai vòng, và ví dụ về chúng bao gồm phenyl, 1-naphtyl, và 2-naphtyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ nhóm thơm một vòng hoặc hai vòng có 1 đến 9 nguyên tử cacbon và còn có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, và ví dụ về chúng bao gồm thienyl, furyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolyl, indolyl, và benzofuranyl.

Thuật ngữ "dị vòng no có 4 đến 8 cạnh" có thể được lấy làm ví dụ bằng oxetan-3-yl, azetidin-1-yl, 1-pyrolidinyl, piperidino, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 1-piperazinyl, morpholin-4-yl, morpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-3-yl, azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, và azocan-1-yl.

Thuật ngữ "dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng" có thể được lấy làm ví dụ bằng oxetan-3-yl, azetidin-1-yl, 1-pyrolidinyl, piperidino, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 1-piperazinyl, morpholin-4-yl, morpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-3-yl, azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, và azocan-1-yl.

Thuật ngữ "dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh được tạo thành cùng với nguyên tử nitơ kế bên và tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng, ngoài nguyên tử nitơ kế bên" có thể được lấy làm ví dụ bằng azetidin-1-yl, 1-pyrolidinyl, piperidino, 1-piperazinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, 1, 4-oxazepan-4-yl, azocan-1-yl, 5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl, 1,4-diazepan-1-yl, và 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl. Tốt hơn, nếu dị vòng đang nói đến là

dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh được tạo ra cùng với nguyên tử nitơ kế bên và có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử oxy trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên, và ví dụ về chúng bao gồm 1-pyrolidinyl, piperidino, morpholin-4-yl, 5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl, và 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl.

Thuật ngữ " C_{1-5} alkylen" chỉ nhóm hóa trị hai có một nguyên tử hydro được loại ra khỏi " C_{1-5} alkyl" nêu trên, và ví dụ về chúng bao gồm metylen, etylen, metylmetylen, trimetylen, metyletylen, propylen, tetrametylen, etyletylen, và pentametylen.

Thuật ngữ "dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh có C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng" như được đề cập đến kết hợp với "dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh được tạo thành cùng với nguyên tử nitơ kế bên và tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên" nêu trên, có thể được lấy làm ví dụ bằng 8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl (tropinyl), 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, và octahydroisoquinolin-2(1H)-yl. Được ưu tiên là 8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl (tropinyl), 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl, và 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl. Ví dụ về 8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl được thể bằng hydroxy bao gồm 3-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl.

Thuật ngữ "dị vòng thơm có 6 cạnh" có thể được lấy làm ví dụ bằng vòng pyridin và pyrimidin.

Thuật ngữ "dị vòng no hoặc no một phần có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ" có thể được lấy làm ví dụ bằng vòng azetidin, pyrolidin, piperidin, piperazin, azepan, 1, 4-diazepan, 1,2-dihydropyridin, và 1,2,3,6-tetrahydropyridin.

Thuật ngữ " C_{3-7} xycloalkan" có thể được lấy làm ví dụ bằng vòng xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, và xycloheptan.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu R^1 là C_{1-5} alkyl và tốt hơn là isopropyl hoặc tert-butyl.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu R^2 là nguyên tử hydro.

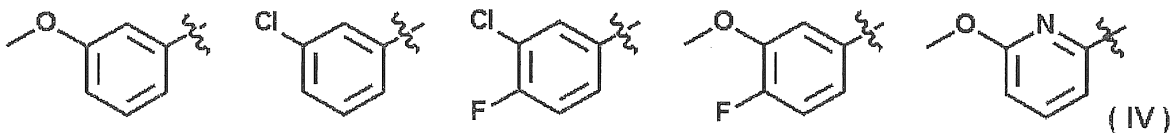
Theo sáng chế, tốt hơn nếu R^3 là phenyl hoặc pyridyl (phenyl và pyridyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy,

nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, và C₁₋₅ alkylsulfonyl).

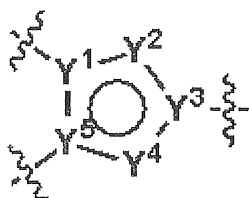
Tốt hơn, nếu R³ là phenyl (phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, và C₁₋₅ alkylsulfonyl) hoặc pyridyl (pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, triflometyl, diflometoxy, và triflometoxy).

Tốt hơn nữa, nếu R³ là phenyl (phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử clo, nguyên tử flo, xyano, và C₁₋₅ alkylsulfonyl) hoặc pyridyl (pyridyl tùy ý được thế bằng C₁₋₅ alkoxy).

Trong trường hợp được đặc biệt ưu tiên, R³ là nhóm có cấu trúc bất kỳ trong nhóm công thức IV sau.

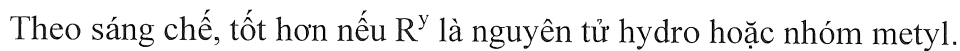
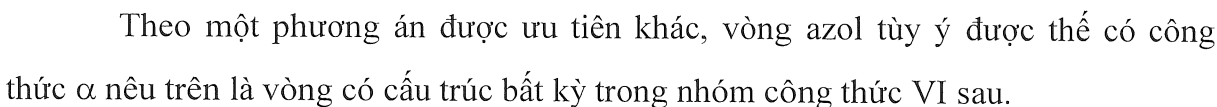


Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, vòng azol tùy ý được thế có công thức α sau:



(α)

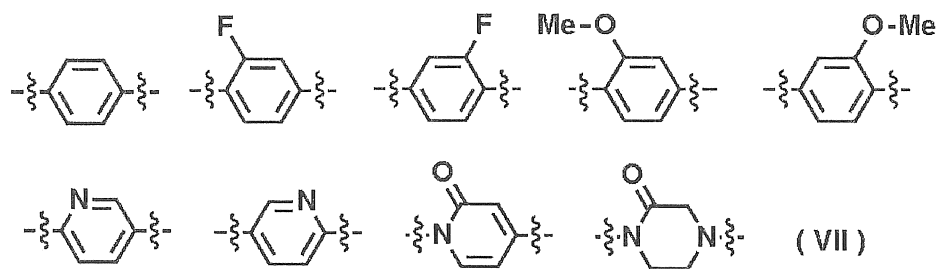
là vòng có cấu trúc bất kỳ trong nhóm có công thức V sau.



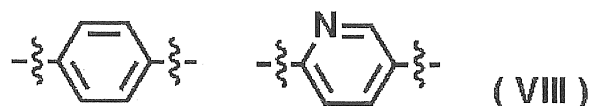
Theo sáng chế, tốt hơn nếu X^2 là -C₁₋₅ alkylen- hoặc -O- C₁₋₅ alkylen-.

Tốt hơn nữa, nếu X^2 là etylen hoặc metyletylen.

Tốt hơn, nếu vòng A là vòng có cấu trúc bất kỳ trong nhóm công thức VII sau.



Tốt hơn nữa, vòng A là vòng có cấu trúc bất kỳ trong nhóm công thức VIII sau.



Theo sáng chế, tốt hơn nếu R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{2-5} alkanoyl và triflometyl, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl.

Tốt hơn, nếu R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử oxy trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no có 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl và C_{1-5} alkyl, và dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nhóm C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl. Ví dụ được đặc biệt ưu tiên về vòng mà R^4 và R^5 tạo ra cùng với nguyên tử nitơ kế bên là 1-pyrolidinyl, piperidino (trong đó 1-pyrolidinyl và piperidino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), morpholin-4-yl (trong đó morpholin tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-5} alkyl, như trong 3-methyl-morpholin-4-yl), 1,4-oxazepan-4-yl, thiomorpholin-4-yl, 8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl (tropinyl), 3-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl, và 7-oxa-2-

azaspiro[3.5]non-1-yl.

Trong số các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất sau có thể được liệt kê là các ví dụ được ưu tiên:

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-(4-{2-[3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl]etyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-(4-{2-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]etyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(3-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(3-metoxypiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-{4-[2-(2,6-dimetylmorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(3-metylpyrrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphephenyl)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-yl)etyl]phenyl}-1H-

imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-{4-[2-(3,5-dimethylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{6-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-5-metyl-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clo-4-flophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{2-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(4-flo-3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-

yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-clo-4-flophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-clo-4-flophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(4-flo-3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-{2-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-

1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)etyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-

yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-

yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-(1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-4-(3-metoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

hoặc muối được dụng của các hợp chất này.

Ví dụ về "muối được dụng" bao gồm muối với axit vô cơ, như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, và axit nitric; muối với axit hữu cơ như axit formic, axit trifloaxetic, axit axetic, axit oxalic, axit lactic, axit tartaric, axit

fumaric, axit maleic, axit xitric, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit etansulfonic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit galactaric, và axit naphtalen-2-sulfonic; muối với một hoặc nhiều ion kim loại như ion lithi, natri, kali, canxi, magie, kẽm, và nhôm; và muối với amin như amoniac, arginin, lysin, piperazin, cholin, dietylamin, 4-phenylxyclohexylamin, 2-aminoetanol, và benzathin.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể tồn tại ở các dạng solvat khác nhau. Từ khía cạnh khả năng áp dụng làm thuốc, các hợp chất này còn có thể tồn tại ở dạng hydrat.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các dạng có thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hợp chất cân bằng, hỗn hợp của chúng với tỷ lệ bất kỳ, và raxemat.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dược phẩm cùng với một hoặc nhiều chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng dược dụng. Ví dụ về chất mang, tá dược, và chất pha loãng bao gồm nước, lactoza, dextroza, fructoza, sucroza, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, propylen glycol, tinh bột, gôm, gelatin, alginat, canxi silicat, canxi phosphat, xenluloza, sirô nước, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, alkyl parahydroxybenzosorbat, bột talc, magie stearat, axit stearic, glyxerin, và các loại dầu khác nhau như dầu vừng, dầu ôliu, và dầu đậu nành.

Chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng nêu trên được trộn tùy ý với các chất phụ gia thường được sử dụng, như chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất điều chỉnh độ pH, hoặc chất hòa tan, và có thể được điều chế ở dạng thuốc dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, như viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc hạt, thuốc bột, thuốc lỏng, nhũ dịch, hỗn dịch, thuốc mỡ, thuốc tiêm, hoặc cao dán da và băng dính nhạy áp suất, bằng phương pháp bào chế thông thường. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân trưởng thành với liều đơn vị nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500mg một lần hoặc vài lần mỗi ngày. Liều này có thể được điều chỉnh một cách thích hợp tùy thuộc vào, ví dụ, loại bệnh được điều trị và tuổi, cân nặng, và các triệu chứng của bệnh nhân.

Các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, flo, cacbon, nitơ, oxy, và lưu huỳnh được thế bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị ổn định của chúng. Các hợp chất được đánh dấu này là hữu ích, ví dụ, để thử nghiệm chuyển hóa hoặc được động học hoặc làm phối tử của thụ thể trong phân tích sinh học.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế theo các phương pháp được nêu dưới đây.

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Ví dụ, chúng có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp sau mà sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Thuật ngữ “dung môi trơ” như được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, dung môi thơm như benzen, toluen, xylen, và pyridin; dung môi hydrocacbon như hexan, pentan, và xyclohexan; dung môi hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, và cacbon tetraclorea; dung môi ete như tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, và 1,4-dioxan; dung môi este như etyl axetat và etyl format; dung môi rượu như metanol, etanol, rượu isopropyl, rượu tert-butyl, và etylen glycol; dung môi keton như axeton và metyl etyl keton; dung môi amit như N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidon, và N,N-dimetylaxetamit; dung môi sulfoxit như dimetyl sulfoxit; dung môi nitril như axetonitril và propionitril; nước; cũng như hỗn hợp dung môi đồng nhất và không đồng nhất của chúng. Các dung môi trơ này có thể được chọn ở dạng thích hợp tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

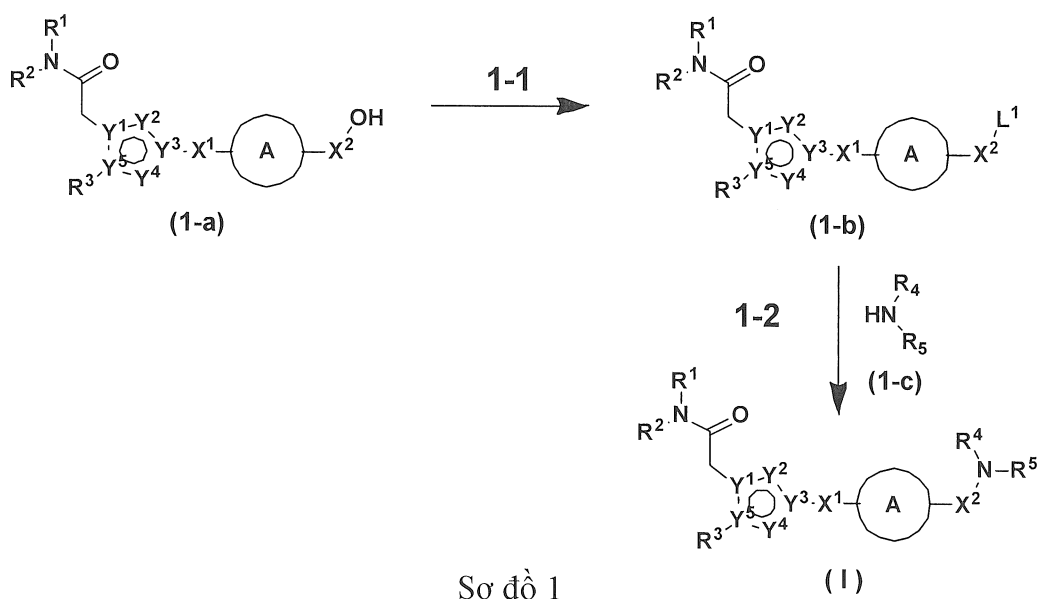
Thuật ngữ “bazo” như được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, hydrua của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua, và canxi hydrua; amit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi amit, natri amit, lithi diisoproylamit, lithi dixyclohexylamit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, và kali hexametyldisilazit; alkoxit thấp của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit; hợp chất alkyl lithi như butyl lithi, sec-butyl lithi, tert-butyl lithi, và metyl lithi; hydroxit của kim loại

kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, và bari hydroxit; cacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri cacbonat, kali cacbonat, và xesi cacbonat; hydrocacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri hydrocacbonat và kali hydrocacbonat; amin như trietylamin, N-metylmorpholin, N,N-diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), và N,N-dimetylanilin; và hợp chất dị vòng bazơ như pyridin, imidazol, và 2,6-lutidin. Các bazơ này có thể được chọn ở dạng thích hợp tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “axit” như được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric, và axit hữu cơ như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit trifloaxetic, axit formic, và axit axetic. Các axit này có thể được chọn ở dạng thích hợp tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện dưới đây chẳng hạn.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 1:



(trong đó, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ và A là giống như nêu trên, và L¹ là nhóm rời chuyển; thuật ngữ “nhóm rời chuyển” nghĩa là nhóm p-

toluensulfonyloxy, nhóm metansulfonyloxy, nguyên tử halogen, v.v..)

Hợp chất có công thức I có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức 1-a thành nhóm rời chuyển thông thường để tạo ra hợp chất có công thức 1-b (bước 1-1), sau đó, cho hợp chất này phản ứng với amin tương ứng có công thức 1-c (bước 1-2). Phản ứng trong bước 1-1 (chuyển hóa thành nhóm rời chuyển) được thực hiện bằng cách, ví dụ, clo hóa, brom hóa, iot hóa, metansulfonyl hóa, hoặc p-toluensulfonyl hóa.

Ví dụ về quá trình clo hóa bao gồm phương pháp sử dụng cacbon tetraclorea và triphenylphosphin, phương pháp sử dụng thionyl clorua hoặc phospho oxyclorea, và phương pháp bổ sung nhóm rời chuyển vào bằng cách sử dụng p-toluensulfonyl clorua hoặc tương tự và sau đó thực hiện việc thế bằng cách sử dụng lithi clorua hoặc tương tự. Các phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, N,N-dimetylformamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Các phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 100°C.

Ví dụ về quá trình brom hóa bao gồm phương pháp sử dụng cacbon tetrabromua và triphenylphosphin. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, N,N-dimetylformamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 50°C.

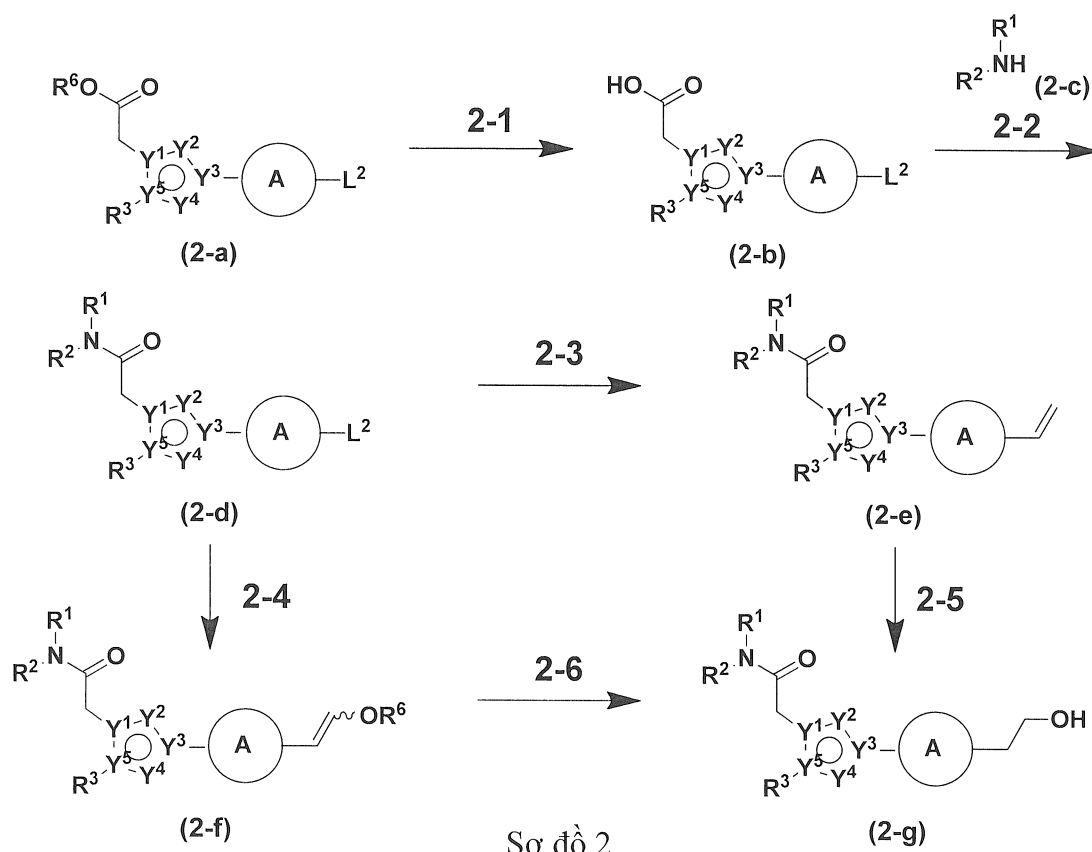
Ví dụ về quá trình iot hóa bao gồm phương pháp sử dụng iot, triphenylphosphin, và imidazol. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, N,N-dimetylformamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 100°C.

Quá trình metansulfonyl hóa và p-toluensulfonyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, lần lượt là metansulfonyl clorua và p-toluensulfonyl clorua. Các phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ được bổ sung thích hợp. Ví dụ về bazơ được bổ sung vào bao gồm amin hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin; và bazơ vô cơ như kali cacbonat. Các phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan,

diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 50°C.

Phản ứng trong bước 1-2 tiến hành không có mặt dung môi, hoặc trong dung môi như tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, etanol, rượu isopropyl, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến gần điểm sôi của dung môi. Phản ứng này sẽ tiến hành một cách trôi chảy hơn với sự có mặt của natri iodua hoặc kali iodua nếu nó được bổ sung vào, ngoài bazơ vô cơ như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, hoặc bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin.

Trong số các hợp chất có công thức 1-a nêu trên, hợp chất có công thức 2-g có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 2:



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 và A là giống như nêu trên; R^6 là C_{1-5} alkyl; L^2 là nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, hoặc nhóm triflometansulfonyloxy).

Hợp chất có công thức 2-b có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất có công thức 2-a (bước 2-1). Phản ứng trong bước 2-1 tiến hành trong dung môi như

nước, metanol, etanol, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit hoặc bari hydroxit trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức 2-d có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức 2-b bằng phản ứng amit hóa với hợp chất có công thức 2-c (bước 2-2). Ở đây, phản ứng amit hóa này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phương pháp sử dụng chất khử nước-ngưng tụ. Ví dụ về chất khử nước-ngưng tụ bao gồm 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, hydroclorua, dicyclohexylcarbodiimide, diphenylphosphorylazide, và carbonyldiimidazole; nếu cần, các chất hoạt hóa có thể được sử dụng như được minh họa bằng 1-hydroxybenzotriazole và hydroxysuccinimide. Dung môi phản ứng làm ví dụ bao gồm diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, etyl axetat, và hỗn hợp dung môi của chúng. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ và ví dụ về bazơ bao gồm amin hữu cơ như triethylamin và diisopropylethylamin, muối của axit hữu cơ như natri 2-ethylhexanoat và kali 2-ethylhexanoat, và bazơ vô cơ như kali cacbonat. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến gần điểm sôi của dung môi phản ứng.

Hợp chất có công thức 2-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-d bằng cách đưa vinyl vào thông qua phản ứng liên kết ngang Migita-Kosugi-Stille hoặc phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (bước 2-3). Sự xem xét toàn diện về phản ứng liên kết ngang Migita-Kosugi-Stille được thấy trong tài liệu: *Angew. Chem. Int., Ed.* 2004, 43, 4704-4734. Sự xem xét toàn diện về phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura được thấy trong tài liệu: *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.

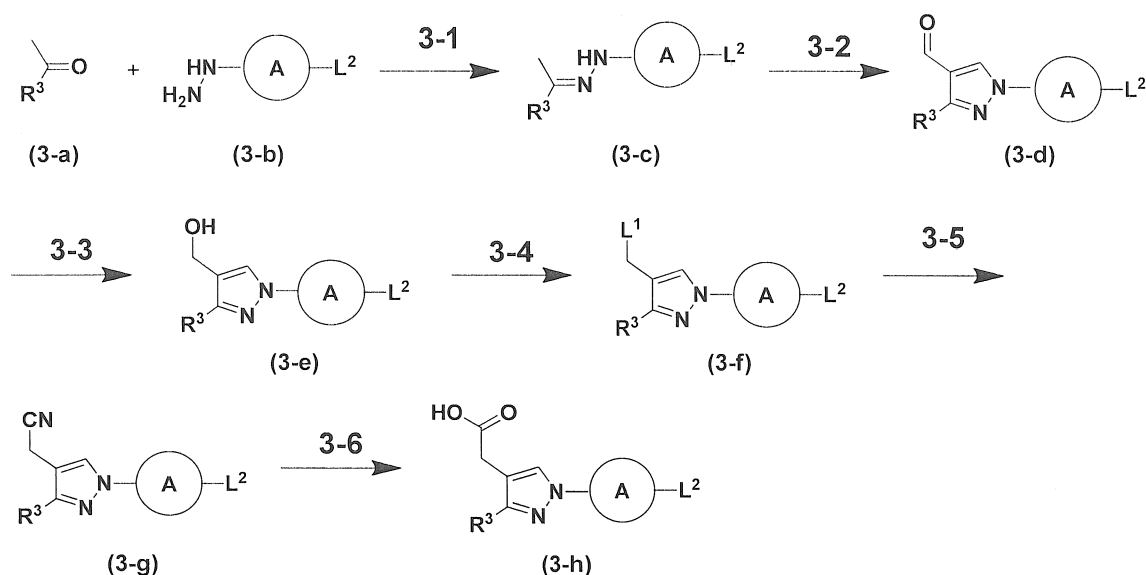
Hợp chất có công thức 2-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-e bằng quá trình tạo hữu cơ-boran thông thường và phản ứng oxy hóa sau đó (bước 2-5). Phản ứng trong bước 2-5 tiến hành theo hai giai đoạn, trong đó nhóm alken của hợp chất có công thức 2-e được tạo hữu cơ-boran bằng, ví dụ, phức boran-tetrahydrofuran, 9-borabicyclo[3.3.1]nonan, diisiamylboran, hoặc triethylboran trong dung môi như tetrahydrofuran, toluen, axetonitril, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến gần nhiệt độ trong phòng và sau đó hydro

peroxit hoặc chất tương tự được sử dụng với sự có mặt của bazơ như natri peroxoborat (monohydrat hoặc tetrahydrat) hoặc natri hydroxit. Sự xem xét toàn diện về quá trình tạo hữu cơ-boran được thấy trong tài liệu: J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 5694-5695 and J. Org. Chem., 1986, 51, 439-445.

Hợp chất có công thức 2-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-d bằng cách đưa alkoxyvinyl vào thông qua phản ứng liên kết ngang Migita-Kosugi-Stille hoặc phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (bước 2-4). Bước 2-4 tiến hành trong các điều kiện phản ứng giống như trong Bước 2-3.

Hợp chất có công thức 2-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-f bằng cách chuyển hóa nó thành hợp chất formyl nhờ phản ứng thủy phân trong dung môi chứa nước với sự có mặt của chất xúc tác axit và sau đó khử hợp chất formyl thu được bằng chất khử. Sự xem xét toàn diện về phản ứng thủy phân được thấy trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC. Sự xem xét toàn diện về phản ứng khử được thấy trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC. Chất khử là chất phản ứng có khả năng chuyển hóa hợp chất formyl thành hợp chất rượu nhờ phản ứng khử và có thể được lấy làm ví dụ bằng lithi bohydrua, natri bohydrua, canxi bohydrua, kẽm bohydrua, lithi nhôm hydrua, natri nhôm hydrua, diisobutyl nhôm hydrua, v.v..

Trong số các hợp chất có công thức 2-a nêu trên, hợp chất có công thức 3-h có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 3:



Sơ đồ 3

(trong đó, R^3 , L^1 , L^2 , và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 3-c có thể thu được bằng cách cho hợp chất keton có công thức 3-a phản ứng với hợp chất hydrazin có công thức 3-b với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác axit (bước 3-1). Ở đây, hợp chất keton có công thức 3-a và hợp chất hydrazin có công thức 3-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 3-d có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 3-c phản ứng với phosphoryl clorua trong dung môi trơ hoặc theo cách không dung môi (bước 2-3).

Hợp chất có công thức 3-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 3-d bằng cách cho nó phản ứng với chất khử trong dung môi trơ (bước 3-3). Sự xem xét toàn diện về phản ứng khử được thấy trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC. Chất khử là chất phản ứng có khả năng chuyển hóa hợp chất formyl thành hợp chất rượu nhờ phản ứng khử và có thể được lấy làm ví dụ bằng lithi bohhydrua, natri bohhydrua, canxi bohhydrua, kẽm bohhydrua, lithi nhôm hydrua, natri nhôm hydrua, diisobutyl nhôm hydrua, v.v..

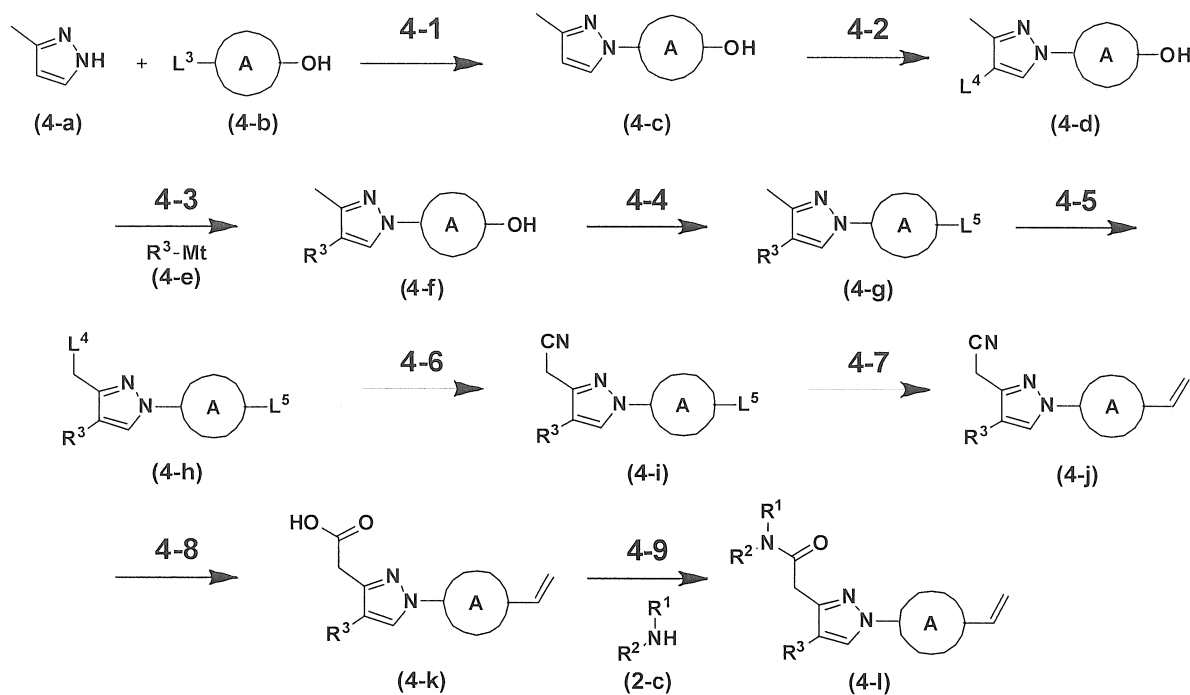
Hợp chất rượu có công thức 3-e có thể được chuyển hóa thành hợp chất có

công thức 3-f bằng phương pháp giống như trong bước 1-1 của sơ đồ 1 (bước 3-4).

Hợp chất có công thức 3-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 3-f bằng cách cho nó phản ứng với chất xyanat hóa trong dung môi trơ (bước 3-5). Ví dụ về chất xyanat hóa bao gồm kali xyanua và natri xyanua. Sự xem xét toàn diện về phản ứng xyanat hóa được thấy trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Hợp chất có công thức 3-h có thể thu được bằng cách thủy phân hợp chất có công thức 3-g (bước 3-6). Phản ứng thủy phân trong bước này tiến hành trong dung môi như nước, metanol, etanol hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit hoặc bari hydroxit trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần điểm sôi của dung môi. Theo cách khác, phản ứng thủy phân tiến hành trong dung môi như metanol, hoặc etanol, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của axit như axit clohydric hoặc axit sulfuric, trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần điểm sôi của dung môi. Sự xem xét toàn diện về phản ứng thủy phân được thấy trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Trong số các hợp chất có công thức 2-e nêu trên, hợp chất có công thức 4-l có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 4:



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , và A là giống như nêu trên; L^3 là nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot; L^4 là nguyên tử halogen như nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot; L^5 là nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, hoặc nhóm triflometansulfonyloxy; Mt là nguyên tử kim loại hoặc nhóm nguyên tử kim loại được sử dụng trong phản ứng nối; ví dụ về hợp chất có công thức 4-e bao gồm chất phản ứng magie, chất phản ứng chứa kẽm, hoặc chất phản ứng chứa bo có axit boric hoặc este của axit boric được gắn vào đó, và chất phản ứng chứa thiếc).

Hợp chất có công thức 4-c có thể thu được bằng phản ứng Ullmann giữa hợp chất có công thức 4-a và hợp chất có công thức 4-b (bước 4-1). Ở đây, hợp chất có công thức 4-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ các hợp chất trên thị trường hoặc các hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Sự xem xét toàn diện về phản ứng Ullmann được thấy trong tài liệu: Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449.

Hợp chất có công thức 4-d có thể thu được bằng cách thế ái nhân hợp chất có công thức 4-c bằng chất halogen hóa. Ở đây, phản ứng thế ái nhân tiến hành trong dung môi trơ hoặc theo cách không dung môi với sự có mặt hoặc không có mặt của

axit và với sự có mặt của chất halogen hóa như clo, brom, iot hoặc N-closucxinimit, N-bromosucxinimit hoặc N-iodosucxinimit trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần điểm sôi của dung môi (bước 4-2). Sự xem xét toàn diện về phản ứng thế ái nhân được thấy trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Hợp chất có công thức 4-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 4-d và hợp chất có công thức 4-e nhờ phản ứng liên kết ngang Migita-Kosugi-Stille hoặc phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (bước 4-3). Sự xem xét toàn diện về phản ứng liên kết ngang Migita-Kosugi-Stille được thấy trong tài liệu: *Angew. Chem. Int.*, Ed. 2004, 43, 4704-4734. Sự xem xét toàn diện về phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura được thấy trong tài liệu: *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.

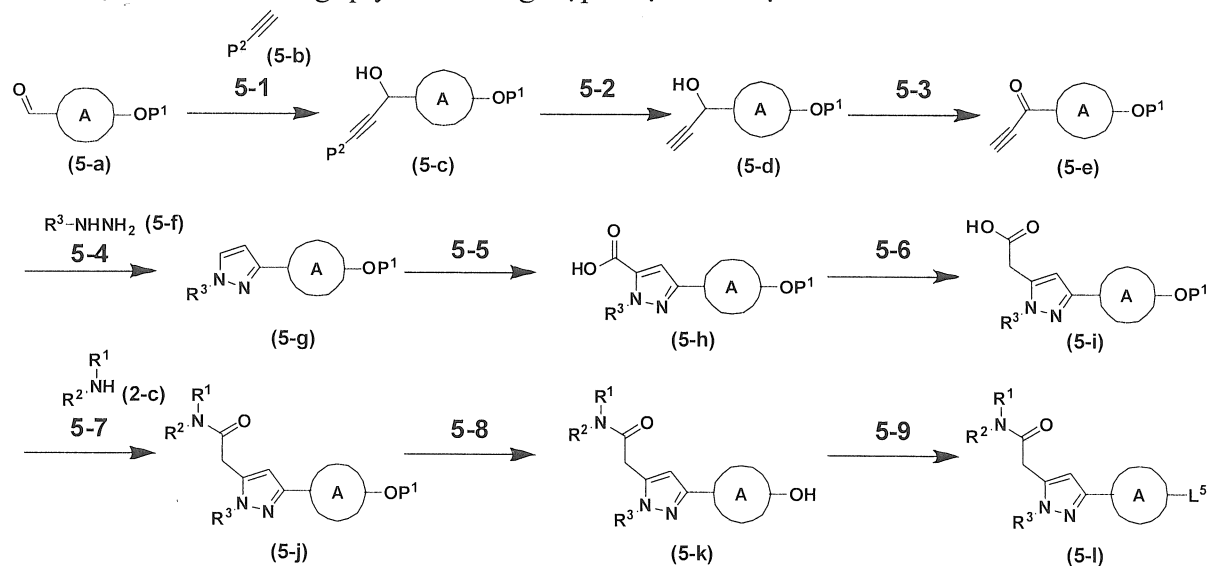
Hợp chất có công thức 4-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 4-f bằng cách halogen hóa hoặc triflometansulfonyl hóa nhóm hydroxyl của hợp chất sau cùng (bước 4-4). Sự xem xét toàn diện về phản ứng halogen hóa hoặc triflometansulfonyl hóa có thể được thấy trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Hợp chất có công thức 4-h có thể thu được từ hợp chất có công thức 4-g bằng phản ứng halogen hóa nó bằng chất halogen hóa với sự có mặt của chất khơi mào phản ứng cơ bản hoặc trong điều kiện chiếu ánh sáng (bước 4-5). Ở đây, chất khơi mào phản ứng cơ bản có thể được lấy làm ví dụ bằng azobisisobutyronitril, benzoyl peroxit hoặc các chất tương tự. Ví dụ về chất halogen hóa bao gồm clo, brom, hoặc N-closucxinimit và N-bromosucxinimit. Sự xem xét toàn diện về phản ứng halogen hóa có thể được thấy trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Hợp chất halogen có công thức 4-h có thể được chuyển hóa thành hợp chất xyano có công thức 4-i bằng phương pháp giống như trong bước 3-5 của sơ đồ 3 (bước 4-6). Hợp chất có công thức 4-i có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 4-j bằng phương pháp giống như trong bước 2-3 của sơ đồ 2 (bước 4-7). Hợp chất có công thức 4-j có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 4-k bằng phương pháp giống như trong bước 3-6 của sơ đồ 3 (bước 4-8). Hợp chất có công thức 4-k có

thể được chuyển hóa thành hợp chất amit có công thức 4-1 bằng phương pháp giống như trong bước 2-2 của sơ đồ 2 (bước 4-9).

Trong số các hợp chất có công thức 2-d nêu trên, hợp chất có công thức 5-1 có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 5.



Sơ đồ 5

(trong đó, R¹, R², R³, L⁵ và A là giống như nêu trên; P¹ là nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl phenolic, như nhóm methyl, nhóm metoxymethyl, nhóm alyl, nhóm axetyl, nhóm este methyl cacbonat hoặc nhóm benzyl [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.]; P² là nhóm bảo vệ cho nhóm alkyn đầu tận cùng, như nhóm trimethylsilyl, nhóm triethylsilyl, hoặc nhóm triisopropylsilyl [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.]

Hợp chất có công thức 5-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 5-a và hợp chất có công thức 5-b nhờ phản ứng alkynyl hóa trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 5-1). Ở đây, hợp chất có công thức 5-a và hợp chất có công thức 5-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Bazơ được đề cập ở trên có thể được lấy làm ví dụ bằng amit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi diisoproylamit và lithi dixyclohexylamit;

alkoxit thấp của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit; hợp chất alkyl lithi như butyl lithi, sec-butyl lithi, tert-butyl lithi, và metyl lithi; và chất phản ứng Grignard như etylmagie bromua.

Hợp chất có công thức 5-d có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P² ở alkyn đầu tận cùng của hợp chất có công thức 5-c bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.] (bước 5-2).

Hợp chất có công thức 5-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 5-d bằng cách oxy hóa nó (bước 5-3). Chất oxy hóa dùng trong phản ứng oxy hóa này có thể được lấy làm ví dụ bằng mangan dioxit, hợp chất axit cromic như pyridini clomat hoặc pyridini dicromat, và chất phản ứng Dess-Martin (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on). Dung môi phản ứng có thể được lấy làm ví dụ bằng diclometan và clorofom, với nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến gần điểm sôi của dung môi phản ứng. Trong trường hợp khác, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng IBX (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on 1-oxit) chẳng hạn. Ví dụ, dimetyl sulfoxit, có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng và phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách pha loãng thêm bằng dung môi mà không kết tủa trong phản ứng, như tetrahydrofuran, diclometan, hoặc clorofom. Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Phản ứng oxy hóa này không bị giới hạn cụ thể và ngoại trừ các phương pháp nêu trên, nó có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ có thể oxy hóa rượu thành aldehyt. Ví dụ bao gồm phản ứng của dimetyl sulfoxit với tác nhân hoạt hóa (ví dụ, oxalyl clorua, N-closucxinimit, hoặc dicyclohexyl carbodiimit) hoặc phương pháp oxy hóa sử dụng tetra-n-propylamoni perutenat(VII) và N-metylmorpholin oxit. Sự xem xét toàn diện về phản ứng oxy hóa đang được cân nhắc có thể được thấy trong tài liệu: Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformation, WILEY-VCH, 1999, 604.

Hợp chất có công thức 5-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 5-e bằng cách tạo vòng pyrazol nhờ phản ứng với hợp chất hydrazin 5-f (bước 5-4). Ở đây, hợp chất hydrazin có công thức 5-f là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết;

theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ các hợp chất trên thị trường hoặc các hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 5-h có thể thu được từ hợp chất có công thức 5-g nhờ phản ứng tạo đồng đẳng với cacbon dioxid trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ như lithi diisopropylamit (bước 5-5).

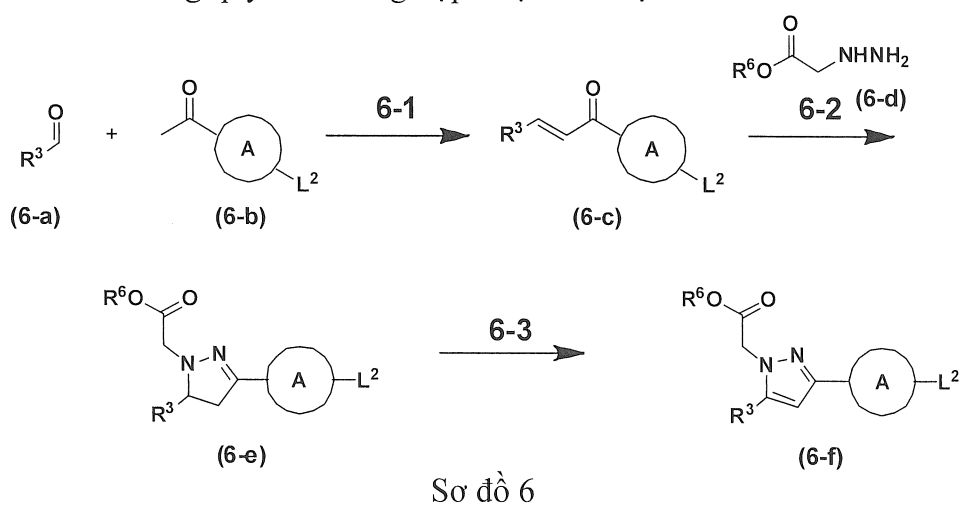
Hợp chất có công thức 5-i có thể thu được từ hợp chất có công thức 5-h nhờ sự tạo đồng đẳng bằng phản ứng Arndt-Eistert (bước 5-6). Sự xem xét toàn diện về phản ứng Arndt-Eistert reaction có thể được thấy trong tài liệu: Chem. Ber., 1927, 60, 1364.

[0115] Hợp chất có công thức 5-i có thể được chuyển hóa thành hợp chất amit có công thức 5-j bằng phương pháp giống như trong bước 2-2 của sơ đồ 2 (bước 5-7).

Sau đó, nhóm bảo vệ P¹ trong hợp chất có công thức 5-j được loại bỏ bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này (xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.), để tạo ra hợp chất có công thức 5-k (bước 5-8).

Hợp chất có công thức 5-k có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 5-l bằng phương pháp giống như trong bước 4-4 của sơ đồ 4 (bước 5-9).

Trong số các hợp chất có công thức 2-a nêu trên, hợp chất có công thức 6-f có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 6.



(trong đó, R³, R⁶, L² và A là giống như nêu trên.)

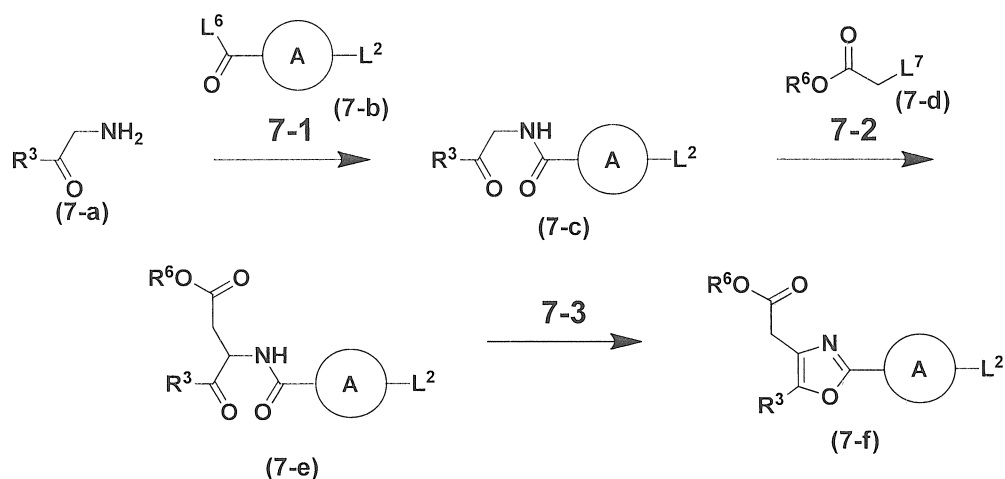
Hợp chất có công thức 6-c có thể thu được bằng cách phản ứng aldol giữa hợp

chất có công thức 6-a và hợp chất có công thức 6-b (bước 6-1). Sự xem xét toàn diện về phản ứng aldol có thể được thấy trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC. Ở đây, hợp chất có công thức 6-a và hợp chất có công thức 6-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 6-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 6-c và hợp chất hydrazin có công thức 6-d nhờ phản ứng tạo vòng dihydropyrazol dựa vào phản ứng giữa hai hợp chất trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác axit (bước 6-2). Ở đây, hợp chất hydrazin có công thức 6-d là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ các hợp chất trên thị trường hoặc các hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 6-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 6-e nhờ phản ứng oxy hóa bằng chất oxy hóa (bước 6-3). Chất oxy hóa có thể được sử dụng là 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon, mangan dioxit hoặc kali permanganat chẳng hạn. Dung môi phản ứng làm ví dụ bao gồm toluen, diclometan, và clorofom, với nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến gần điểm sôi của dung môi phản ứng.

Trong số các hợp chất có công thức 2-a nêu trên, hợp chất có công thức 7-f có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 7.



Sơ đồ 7

(trong đó, R^3 , R^6 , L^2 và A là giống như nêu trên; L^6 là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nhóm hydroxyl; L^7 là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom).

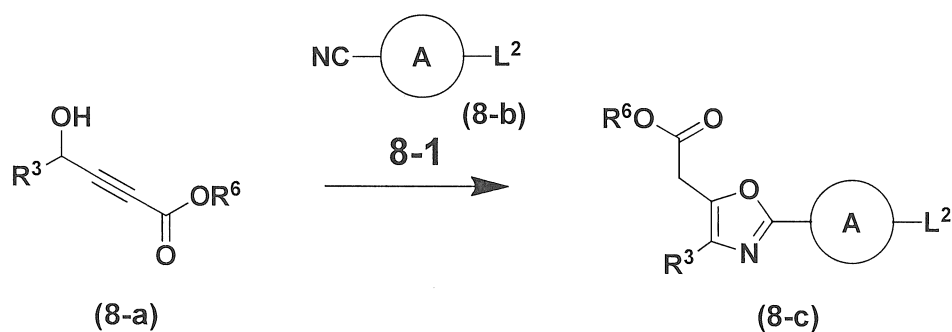
Hợp chất có công thức 7-c có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 7-a và hợp chất có công thức 7-b trong đó L^6 là nguyên tử halogen nhờ phản ứng amit hóa giữa hai hợp chất trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ; theo cách khác, hợp chất có công thức 7-c có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 7-a và hợp chất có công thức 7-b trong đó L^6 là nhóm hydroxyl nhờ các phản ứng amit hóa khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này (bước 7-1). Hợp chất có công thức 7-a và hợp chất có công thức 7-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Phản ứng amit hóa của hợp chất có công thức 7-b trong đó L^6 là nhóm hydroxyl có thể được lấy làm ví dụ bằng phản ứng ngưng tụ trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ bằng cách sử dụng chất ngưng tụ như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl uroni hexaflophosphat (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl uroni hexaflophosphat (HBTU), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC·HCl), diphenylphosphoryl azide (DPPA) hoặc carbonyldiimidazole (CDI), hoặc bằng phản ứng ngưng tụ lần nữa trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ nhưng

thông qua hỗn hợp anhydrit của axit bằng cách sử dụng ethyl clofomat, isobutyl clofomat, trimethylaxetyl clorua, hoặc các chất tương tự. Trong trường hợp phản ứng amit hóa sử dụng chất ngưng tụ, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) hoặc hydroxysuccinimit (HOSu) có thể được sử dụng tùy thuộc vào nhu cầu.

Hợp chất có công thức 7-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 7-c và hợp chất có công thức 7-d nhờ phản ứng alkyl hóa trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 7-2).

Hợp chất có công thức 7-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 7-e nhờ phản ứng đóng vòng trong phân tử trong dung môi trơ với sự có mặt của phosphoryl clorua (bước 7-3).

Trong số các hợp chất có công thức 2-a, hợp chất có công thức 8-c có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 8.

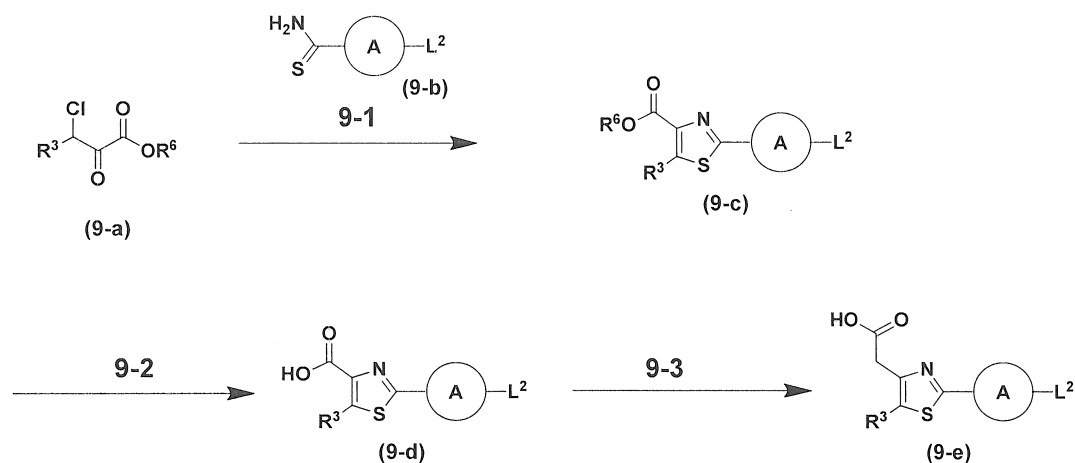


Sơ đồ 8

(trong đó, R^3 , R^6 , L^2 và A là giống như nêu trên.)

Hợp chất có công thức 8-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 8-a và hợp chất có công thức 8-b nhờ phản ứng tạo vòng oxazol với sự có mặt của axit (bước 8-1). Ở đây, axit có thể được lấy làm ví dụ bằng axit sulfuric đặc. Ở đây, hợp chất có công thức 8-a và hợp chất có công thức 8-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

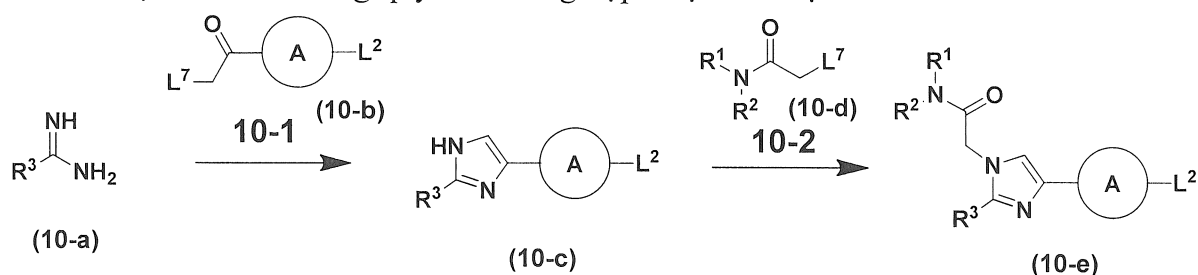
Trong số các hợp chất có công thức 2-b nêu trên, hợp chất có công thức 9-e có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 9.



(trong đó, R^3 , R^6 , L^2 và A là giống như nêu trên.)

Hợp chất có công thức 9-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 9-a và hợp chất có công thức 9-b nhờ phản ứng tạo vòng thiazol trong dung môi trơ (bước 9-1). Ở đây, hợp chất có công thức 9-a và hợp chất có công thức 9-b có thể là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức 9-d có thể thu được từ hợp chất có công thức 9-c bằng phương pháp giống như trong bước 2-1 được thể hiện trên sơ đồ 2. Hợp chất có công thức 9-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 9-d bằng phương pháp giống như trong bước 5-6 được thể hiện trên sơ đồ 5.

Trong số các hợp chất có công thức 2-d nêu trên, hợp chất có công thức 10-e có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 10.



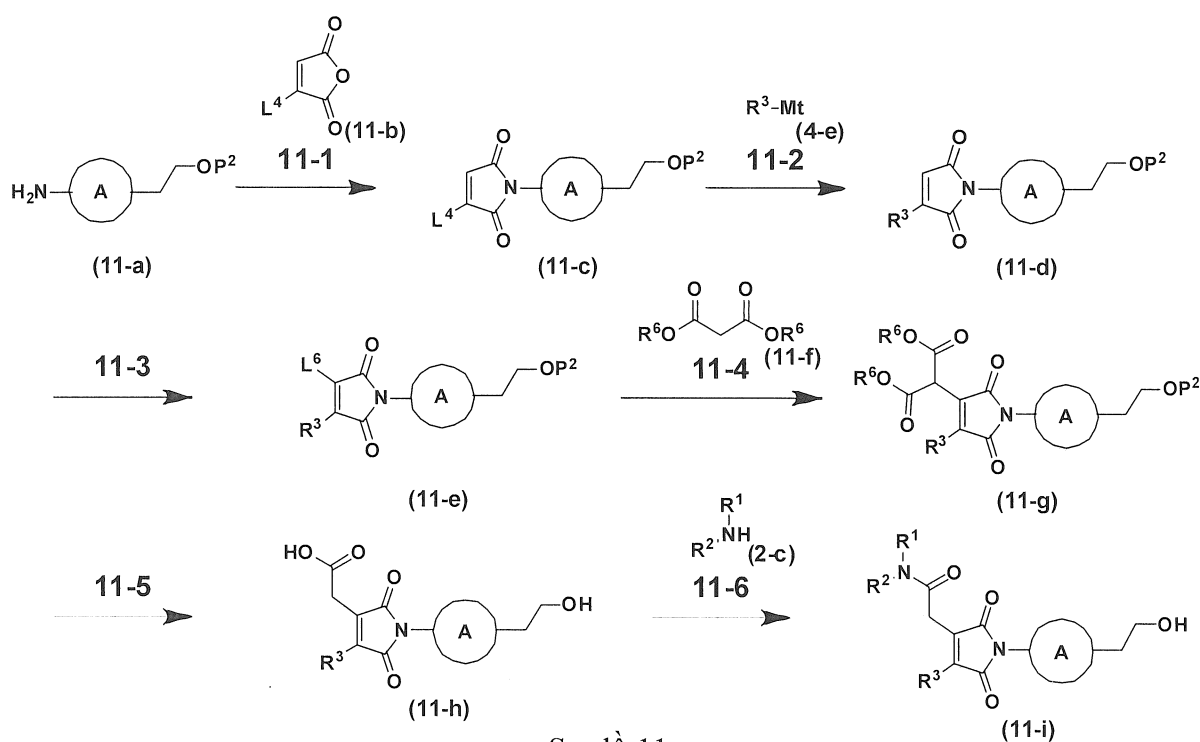
(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , L^7 và A là giống như nêu trên.)

Hợp chất có công thức 10-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 10-a và

hợp chất có công thức 10-b nhờ phản ứng tạo vòng imidiazol trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 10-1). Ở đây, hợp chất có công thức 10-a và hợp chất có công thức 10-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 10-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 10-c và hợp chất có công thức 10-d nhờ phản ứng alkyl hóa trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 10-2).

Trong số các hợp chất có công thức 1-a nêu trên, hợp chất có công thức 11-i có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 11.



Sơ đồ 11

(trong đó, R¹, R², R³, R⁶, L⁴, Mt và A là giống như nêu trên; P² là nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl, như nhóm metoxymetyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, nhóm axetyl, nhóm benzyl, nhóm tetrahydropyranyl, hoặc nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.] hoặc nguyên tử hydro).

Hợp chất có công thức 11-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 11-a và

hợp chất có công thức 11-b nhờ phản ứng đóng vòng trong dung môi trơ hoặc không có dung môi với sự có mặt hoặc không có mặt của axit (bước 11-1). Ở đây, hợp chất có công thức 11-a và hợp chất có công thức 11-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 11-c có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 11-d bằng phương pháp giống như trong bước 4-3 của sơ đồ 4 (bước 11-2).

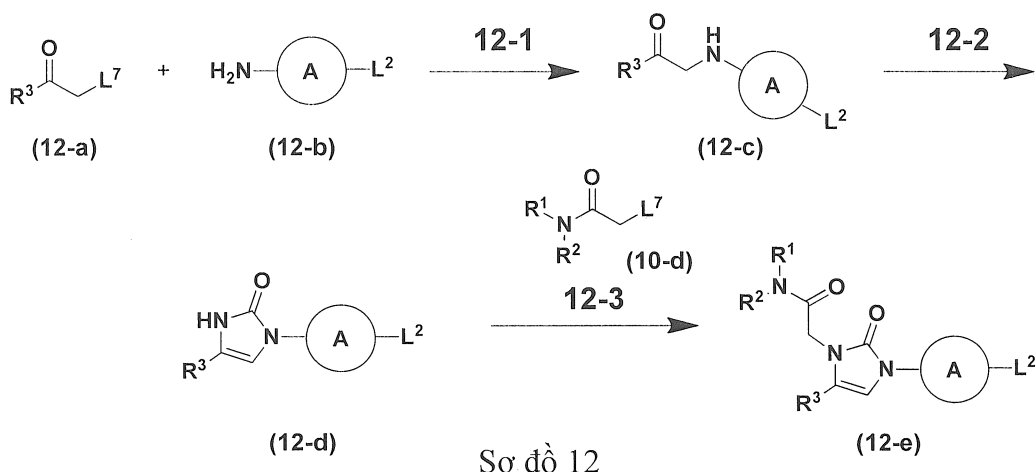
Sau đó, hợp chất có công thức 11-d được xử lý bằng phản ứng halogen hóa với clo, brom, iot hoặc N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, N-iodosucxinimit, thionyl clorua hoặc tương tự, để chuyển hóa nó thành hợp chất có công thức 11-e có nguyên tử halogen được đưa vào đó (bước 11-3).

Hợp chất có công thức 11-g có thể thu được từ hợp chất có công thức 11-e và hợp chất có công thức 11-f nhờ phản ứng thế ái nhân trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 11-4). Ở đây, hợp chất có công thức 11-f là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 11-h có thể thu được từ hợp chất có công thức 11-g nhờ thủy phân este trong dung môi trơ với sự có mặt của axit, sau đó là phản ứng loại nhóm carboxyl và loại bỏ nhóm bảo vệ P² (bước 11-5).

Hợp chất có công thức 11-h có thể được chuyển hóa thành hợp chất amit có công thức 11-i bằng phương pháp giống như trong bước 2-2 của sơ đồ 2 (bước 11-6).

Trong số các hợp chất có công thức 2-d nêu trên, hợp chất có công thức 12-e có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 12.



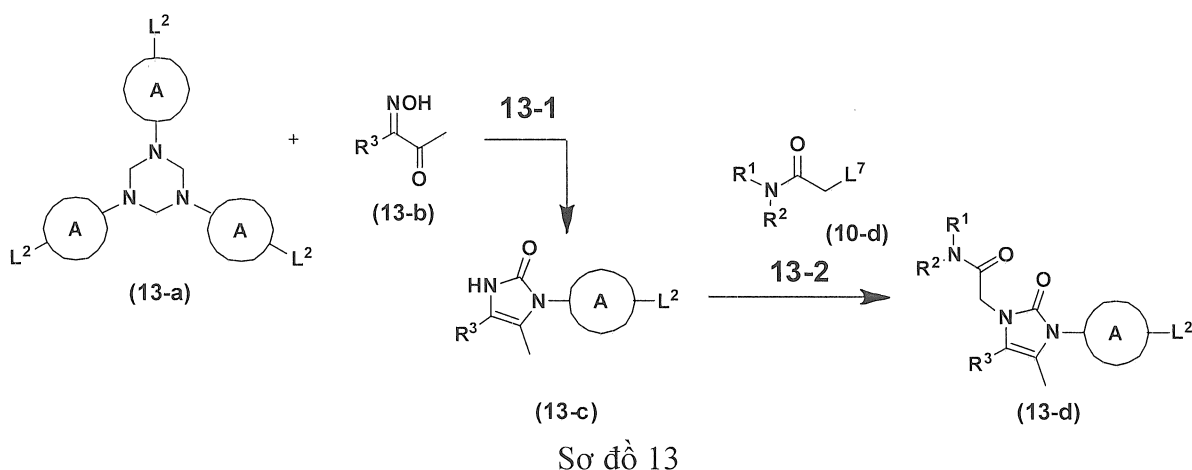
(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , L^7 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 12-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 12-a và hợp chất có công thức 12-b nhờ phản ứng alkyl hóa trong dung môi hoặc theo cách không dung môi với sự có mặt của bazơ (bước 12-1). Ở đây, hợp chất có công thức 12-a và hợp chất có công thức 12-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 12-d có thể thu được từ hợp chất có công thức 12-c và kali xyanat, natri xyanat hoặc tương tự nhờ phản ứng đóng vòng trong hoặc không có dung môi với sự có mặt hoặc không có mặt của axit (bước 12-2).

Hợp chất có công thức 12-d có thể được chuyển hóa thành hợp chất amit có công thức 12-e bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10 (bước 12-3).

Trong số các hợp chất có công thức 2-d nêu trên, hợp chất có công thức 13-d có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 13.

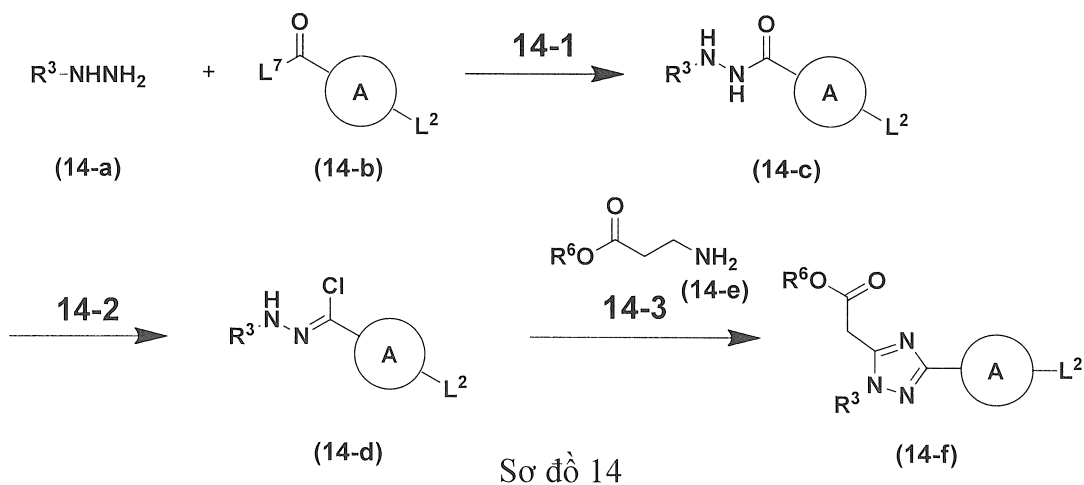


(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , L^7 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 13-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 13-a và hợp chất có công thức 13-b nhờ phản ứng trong dung môi trơ (bước 13-1). Ở đây, hợp chất có công thức 13-a và hợp chất có công thức 13-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 13-c có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 13-d bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10 (bước 13-2).

Trong số các hợp chất có công thức 2-a nêu trên, hợp chất có công thức 14-f có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 14.



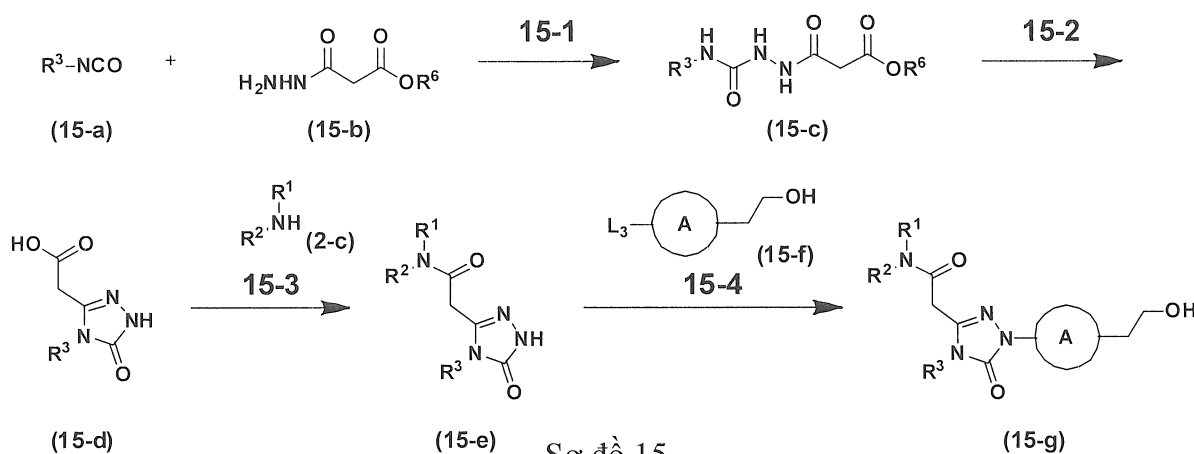
(trong đó, R^3 , R^6 , L^2 , L^7 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 14-c có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 14-a phản ứng với halogenua có công thức 14-b (bước 14-1). Phản ứng trong bước 14-1 tiến hành trong dung môi như clorofom, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần nhiệt độ trong phòng. Ở đây, hợp chất có công thức 14-a và hợp chất có công thức 14-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 14-d có thể thu được bằng phản ứng halogen hóa hợp chất có công thức 14-c (bước 14-2). Ví dụ về phản ứng halogen hóa bao gồm phương pháp sử dụng cacbon tetraclorea và triphenylphosphin, và phương pháp sử dụng thionyl clorua hoặc phospho oxyclorea. Các phản ứng này có thể sử dụng dung môi như tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, N,N-dimetylforamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Các phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 100°C.

Hợp chất có công thức 14-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 14-d và hợp chất amin có công thức 14-e nhờ phản ứng với sự có mặt của chất oxy hóa (bước 14-3). Ví dụ về chất oxy hóa bao gồm bạc cacbonat, hydro peroxit, natri hypoclorit, chất phản ứng Dess-Martin (1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on), v.v..

Trong số các hợp chất có công thức 1-a nêu trên, hợp chất có công thức 15-g có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 15.

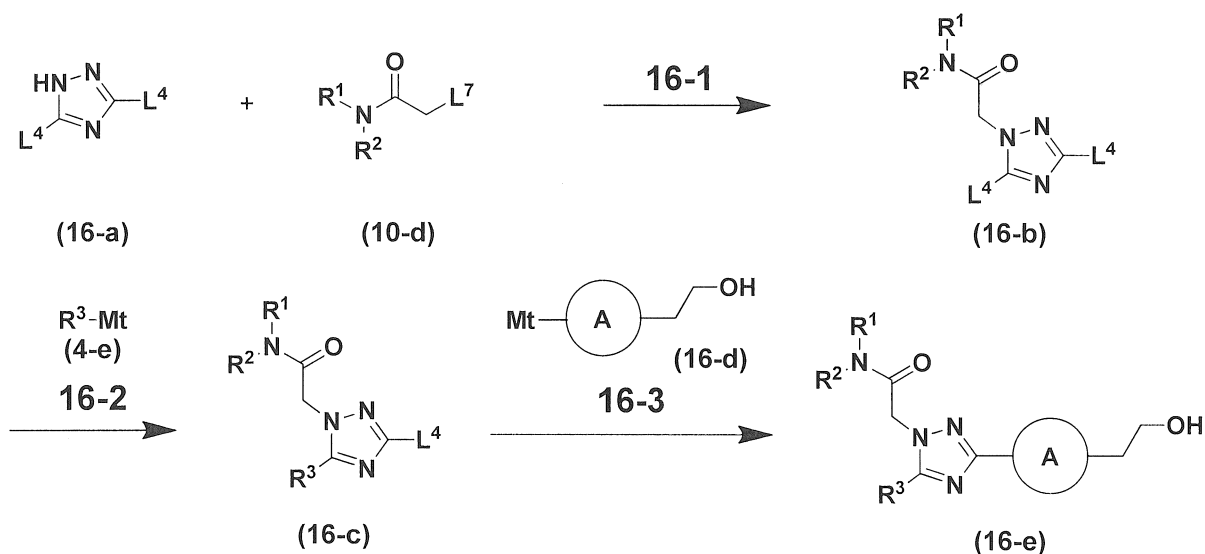


(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , L^3 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 15-c có thể thu được từ hợp chất isoxyanat có công thức 15-a và hợp chất có công thức 15-b bằng cách cho hợp chất có công thức 15-b tác động lên hợp chất isoxyanat có công thức 15-a (bước 15-1). Phản ứng trong bước 15-1 tiến hành trong dung môi như clorofom, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi. Ở đây, hợp chất có công thức 15-a và hợp chất có công thức 15-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức 15-d có thể thu được từ hợp chất có công thức 15-c nhờ phản ứng trong điều kiện bazơ (bước 15-2). Phản ứng trong bước 15-2 tiến hành trong dung môi như nước, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của bazơ vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit hoặc bari hydroxit trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi. Hợp chất có công thức 15-e có thể thu được bằng phản ứng amit hóa của hợp chất có công thức 15-d với amin 2-c (bước 15-3). Ví dụ về phản ứng amit hóa có thể được sử dụng trong bước 15-3 bao gồm phương pháp sử dụng tác nhân khử nước-ngưng tụ. Ví dụ về tác nhân khử nước-ngưng tụ bao gồm 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua, dixyclohexyl carbodiimitt, diphenylphosphonyl azit, và carbonyldiimidazol; nếu cần, tác nhân hoạt hóa, như 1-hydroxybenzotriazol hoặc

hydroxysuccinimit có thể được sử dụng. Ví dụ về dung môi phản ứng bao gồm diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dioxan, toluen, etyl axetat, và hỗn hợp dung môi của chúng. Phương pháp này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ, ví dụ về bazơ bao gồm amin hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin; muối của axit hữu cơ như natri 2-ethylhexanoat và kali 2-ethylhexanoat; và bazơ vô cơ như kali cacbonat. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến gần điểm sôi của dung môi phản ứng. Việc chuyển hóa thành hợp chất có công thức 15-g có thể được thực hiện nhờ phản ứng Ullmann giữa hợp chất có công thức 15-e và hợp chất có công thức 15-f bằng phương pháp giống như trong bước 4-1 của sơ đồ 4.

Trong số các hợp chất có công thức 1-a nêu trên, hợp chất có công thức 16-e có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 16.



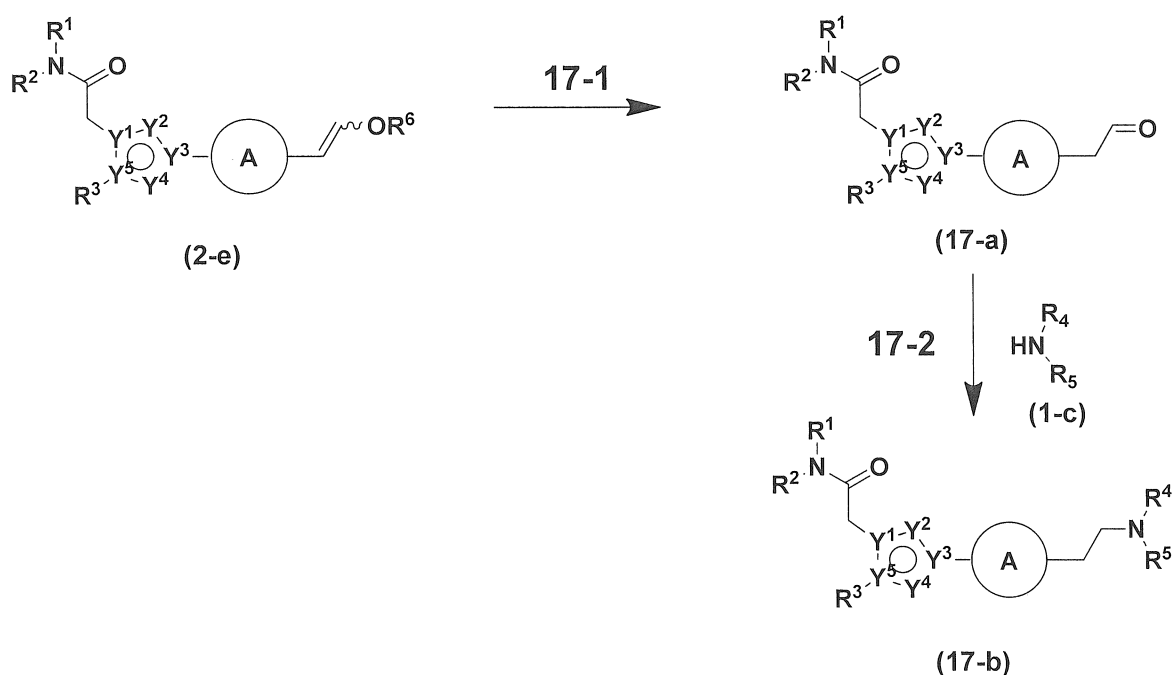
(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^4 , L^7 , Mt và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 16-b có thể thu được từ hợp chất có công thức 16-a và hợp chất có công thức 10-d nhờ phản ứng alkyl hóa bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10. Ở đây, hợp chất có công thức 16-a và hợp chất có công thức 10-d là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, chúng có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với

các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 16-b có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 16-c bằng phương pháp giống như trong bước 4-3 của sơ đồ 4 (bước 16-2). Hợp chất có công thức 16-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 16-c và hợp chất có công thức 16-d nhờ phản ứng nối bằng phương pháp giống như trong bước 4-3 của sơ đồ 4 (bước 16-3).

Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 17-b có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 17.



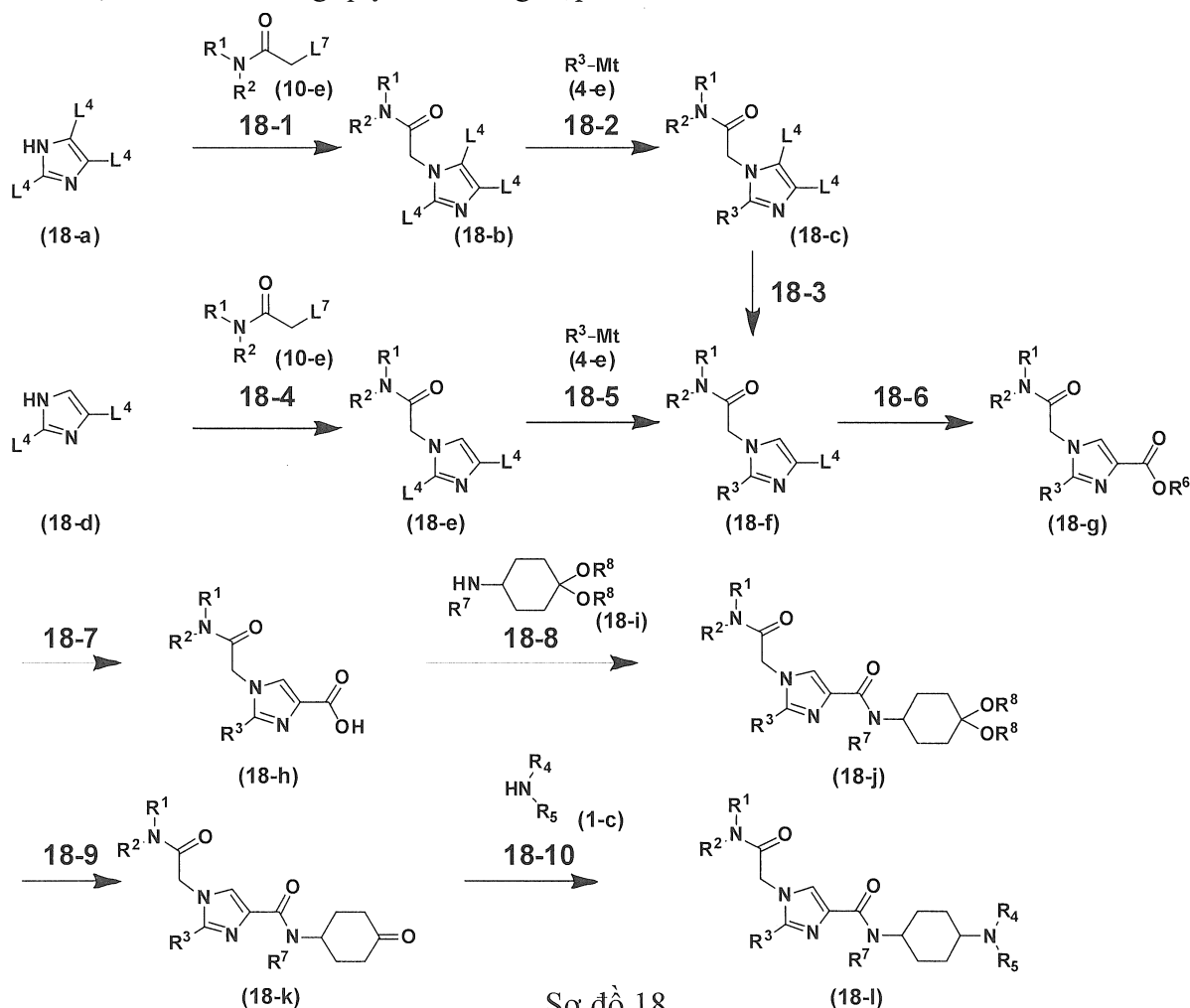
(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 17-a có thể thu được từ hợp chất có công thức 2-f nhờ phản ứng thủy phân trong dung môi chứa nước với sự có mặt của chất xúc tác axit. Sự xem xét toàn diện về phản ứng thủy phân được thấy trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC. (bước 17-1)

Hợp chất có công thức 17-b có thể thu được từ hợp chất có công thức 17-a và hợp chất có công thức 1-c nhờ phản ứng amin hóa khử (bước 17-2). Phản ứng amin hóa khử được thực hiện bằng cách cho aldehyt có công thức 17-a phản ứng với amin

tương ứng có công thức 1-c để tạo ra hợp chất imin, sau đó hợp chất này được khử bằng chất khử như, ví dụ, natri triaxetoxxybohydrua. Phản ứng này tiến hành trong dung môi như metanol, etanol, tetrahydrofuran, diclometan, clorofom, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác axit trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến nhiệt độ trong phòng. Theo cách khác, phản ứng này có thể sử dụng khí hydro với paladi trên cacbon hoặc tương tự được sử dụng làm chất xúc tác; theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng bo khác như bohydrua, natri bohydrua, và natri xyanobohydrua.

Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 18-1 có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 18.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , L^7 và A là giống như nêu trên; R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-5} alkyl; R^8 là nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl, như nhóm

metyl hoặc nhóm etyl; theo cách khác, nhóm R^8 liền kề có thể kết hợp để tạo thành vòng [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.])

Hợp chất có công thức 18-a có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-b bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10 (bước 18-1). Ở đây, hợp chất có công thức 18-a là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 18-b có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-c bằng phương pháp giống như trong bước 4-2 của sơ đồ 4 (bước 18-2).

Hợp chất có công thức 18-f có thể thu được từ hợp chất có công thức 18-c nhờ phản ứng loại halogen trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ (bước 18-3).

Hợp chất có công thức 18-d có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-e bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10 (bước 18-4). Ở đây, hợp chất có công thức 18-d là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 18-e có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-f bằng phương pháp giống như trong bước 4-2 của sơ đồ 4 (bước 18-5).

Hợp chất có công thức 18-g có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức 18-f phản ứng với cacbon monoxit và R^6OH trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ và với sự có mặt của chất xúc tác paladi, tùy ý bằng cách sử dụng phối tử cho chất xúc tác paladi (bước 18-6) (xem tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.) Ví dụ về chất xúc tác paladi được nêu ở đây bao gồm paladi(II) axetat, diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobisaxetonitrilpaladi(II), và tetraquistriphenylphosphin paladi(0). Ví dụ về phối tử bao gồm triphenylphosphin, tributylphosphin, 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtyl (BINAP), 2-(di-tert-

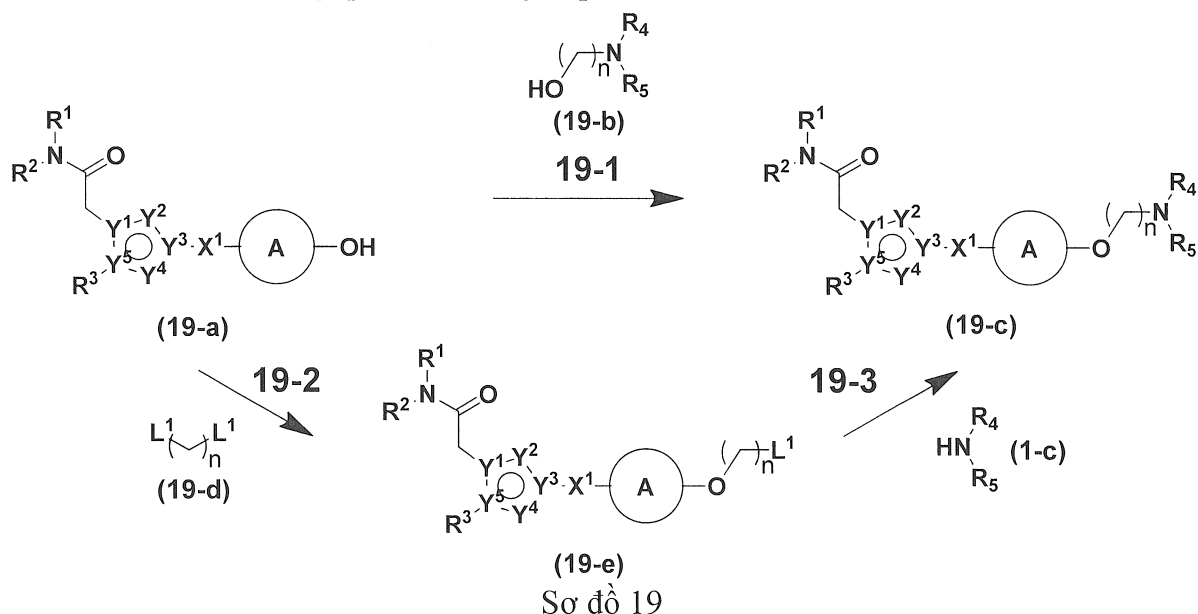
butylphosphino)biphenyl, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (dppf), và 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp).

Hợp chất có công thức 18-g có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-h bằng phương pháp giống như trong bước 2-1 của sơ đồ 2 (bước 18-7). Hợp chất có công thức 18-j có thể thu được từ hợp chất có công thức 18-h và hợp chất có công thức 18-i nhờ phản ứng amit hóa bằng phương pháp giống như trong bước 2-2 của sơ đồ 2 (bước 18-8).

Hợp chất có công thức 18-k có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 18-j bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ R^8 cho nhóm carbonyl, bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.] (bước 18-9).

Hợp chất có công thức 18-k có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18-l bằng phương pháp giống như trong bước 17-2 của sơ đồ 17 (bước 18-10).

Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 19-c có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 19.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , L^1 , X^1 và A là giống như nêu trên; n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5).

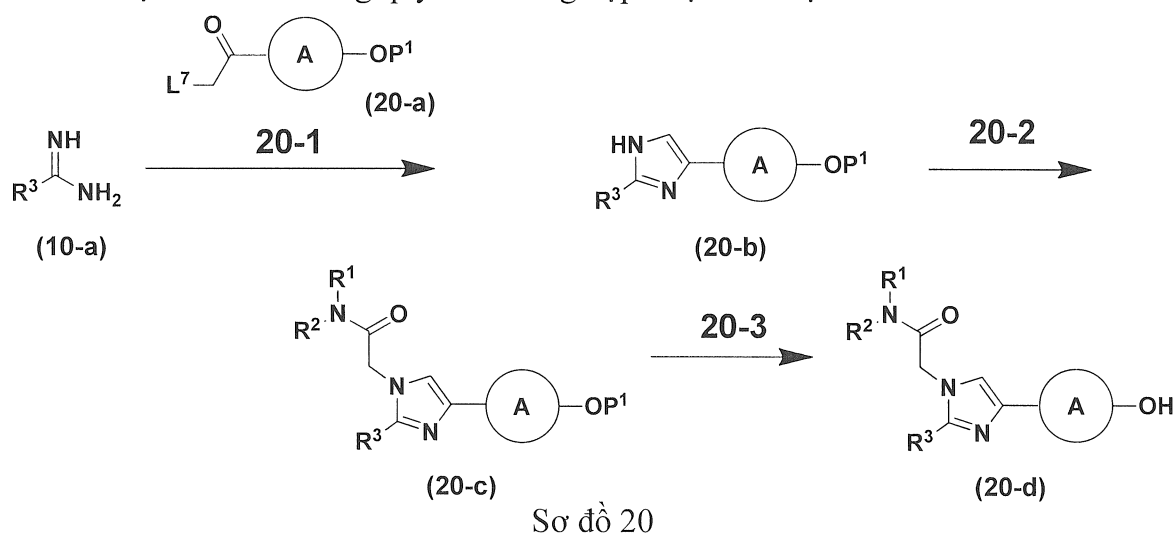
Hợp chất có công thức 19-c có thể thu được từ hợp chất có công thức 19-a và hợp chất có công thức 19-b nhờ phản ứng trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu

(bước 19-1). Sự xem xét toàn diện về phản ứng Mitsunobu được thấy trong tài liệu: Synthesis. 1981, 1-28.; Chem. Asian J. 2007, 2, 1340-1355.; Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476.

Hợp chất có công thức 19-e có thể thu được từ hợp chất có công thức 19-a và hợp chất có công thức 19-d nhờ phản ứng trong điều kiện bazơ (bước 19-2). Phản ứng trong bước 19-2 tiến hành trong dung môi như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, axetonitril, etanol, rượu isopropyl hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của bazơ vô cơ như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat hoặc bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ gần 0°C đến gần điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức 19-c có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 19-e phản ứng với hợp chất trong nhóm amin có công thức 1-c (bước 19-3). Phản ứng trong bước 19-3 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 1-2.

Trong số các hợp chất có công thức 19-a nêu trên, hợp chất có công thức 20-d có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 20.

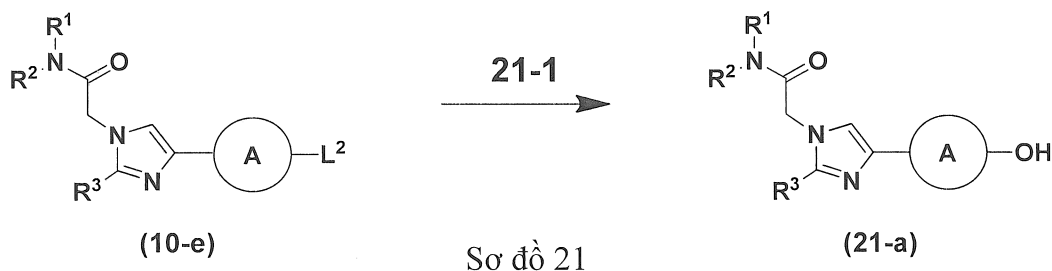


(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^7 , P^1 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 10-a có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 20-b bằng phương pháp giống như trong bước 10-1 của sơ đồ 10 (bước 20-1). Hợp chất có công thức 20-b có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 20-c bằng phương pháp giống như trong bước 10-2 của sơ đồ 10 (bước 20-2). Hợp chất có công thức 20-c có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 20-d bằng

phương pháp giống như trong bước 5-8 của sơ đồ 5 (bước 20-3).

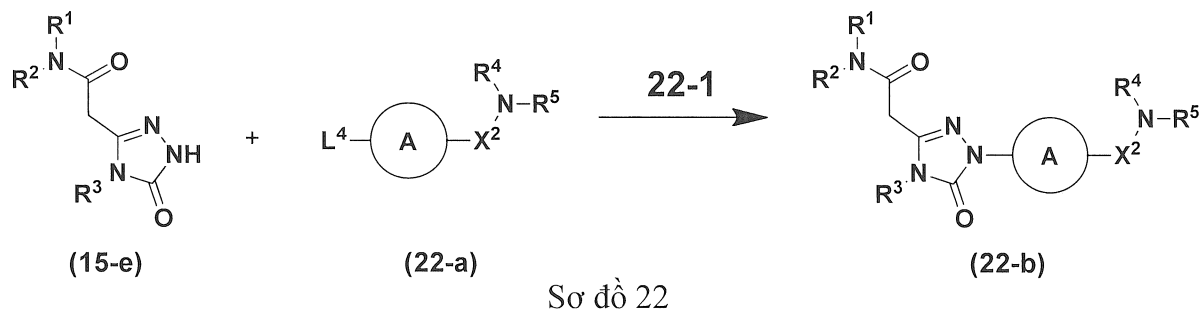
Trong số các hợp chất có công thức 19-a nêu trên, hợp chất có công thức 21-a có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 21.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , L^2 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 21-a có thể thu được bằng cách đầu tiên điều chế hợp chất axit boronic từ hợp chất có công thức 10-e và sau đó hydroxyl hóa hợp chất này bằng peraxit (bước 21-1). Bước này có thể được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong WO 2006/021886.

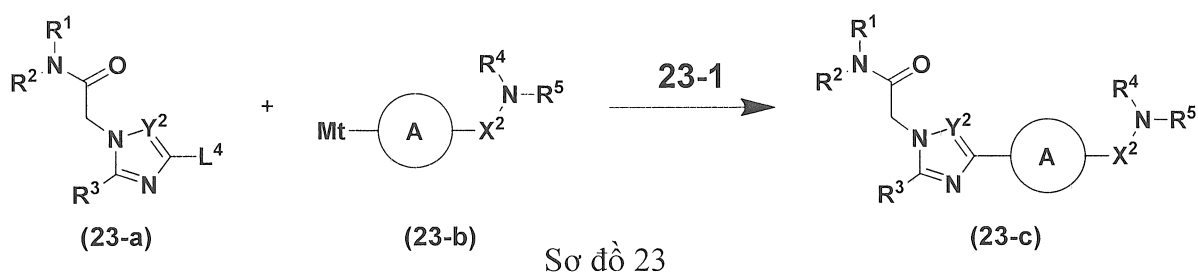
Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 22-b có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 22.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , X^2 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 22-b có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 15-e phản ứng với hợp chất có công thức 22-a (bước 22-1). Phản ứng trong bước 22-1 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 15-4.

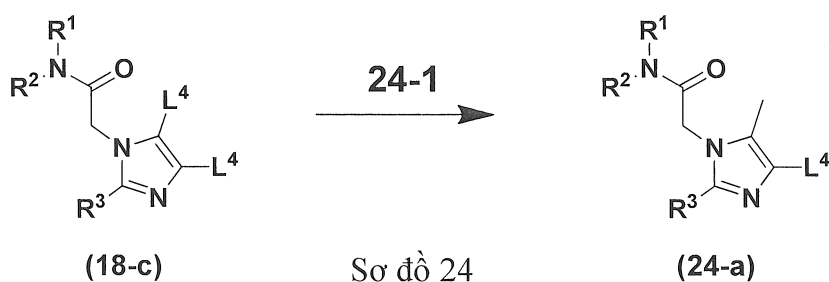
Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 23-c có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 23.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , X^2 , Y^2 , Mt và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 23-c có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 23-a phản ứng với hợp chất có công thức 23-b (bước 23-1). Phản ứng trong bước 23-1 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 4-3.

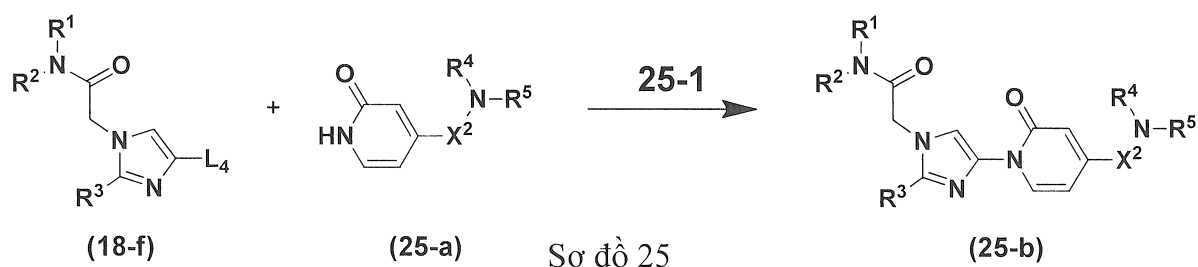
Trong số các hợp chất có công thức 23-a nêu trên, hợp chất có công thức 24-a có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 24.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 và L^4 A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 24-a có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 18-c phản ứng với chất methyl hóa như methyl iodua với sự có mặt của bazơ (bước 24-1).

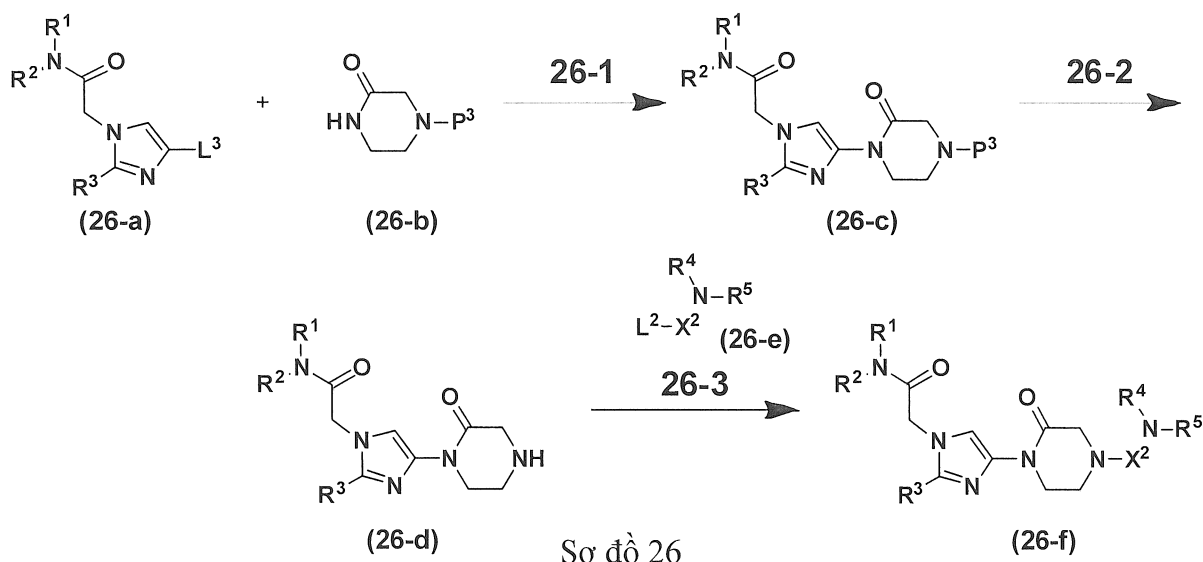
Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 25-b có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 25.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 và X^2 là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 25-b có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 18-f phản ứng với hợp chất có công thức 25-a (bước 25-1). Phản ứng trong bước 25-1 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 4-1.

Trong số các hợp chất có công thức I nêu trên, hợp chất có công thức 26-f có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 26.



(trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 và X^2 là giống như nêu trên; P^3 là nhóm bảo vệ cho nhóm amino, như nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm alyloxycarbonyl, nhóm tert-butylcarbonyl hoặc nhóm p-toluensulfonyl [xem tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.]

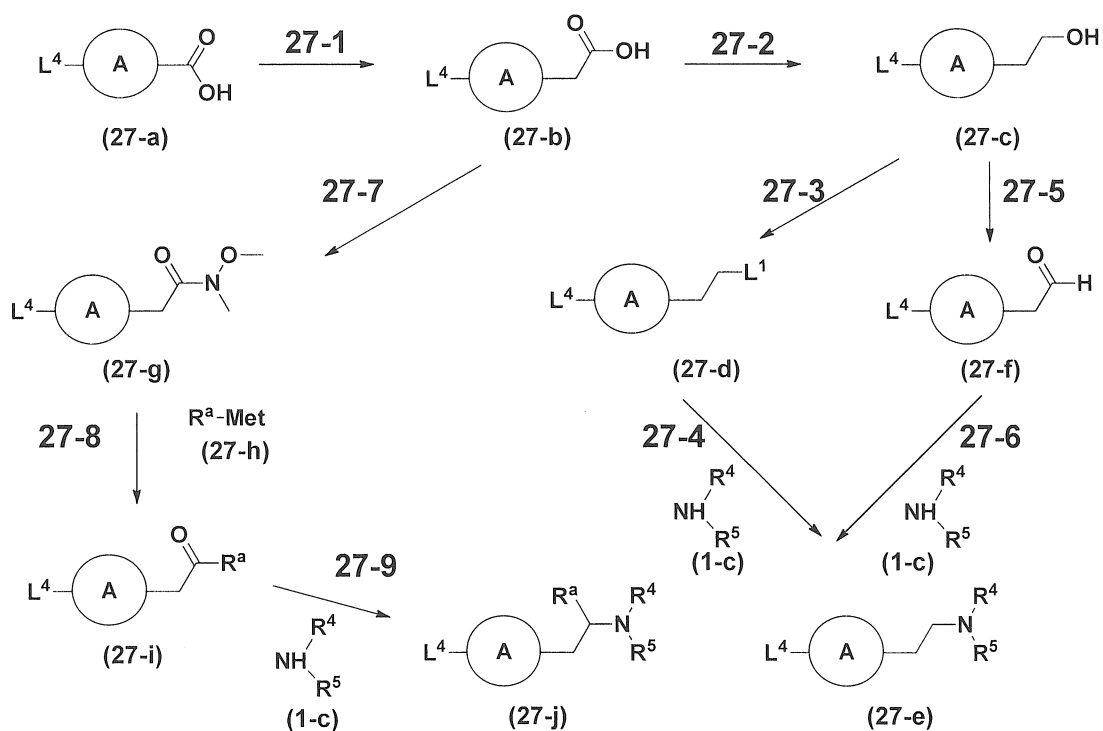
Hợp chất có công thức 26-c có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 26-a phản ứng với hợp chất có công thức 26-b (bước 26-1). Phản ứng trong bước 26-1 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 4-1. Ở đây, hợp chất có công thức 26-b là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức 26-d có thể thu được từ hợp chất có công thức 26-c bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P^3 bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này [xem tài liệu:

Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, INC.]
(bước 26-2).

Hợp chất có công thức 26-f có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức 26-d phản ứng với hợp chất có công thức 26-e (bước 26-3). Phản ứng trong bước 26-3 tiến hành trong các điều kiện giống như trong bước 1-2.

Trong số các hợp chất có công thức 22-a, hợp chất có công thức 27-e và công thức 27-j có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 27.



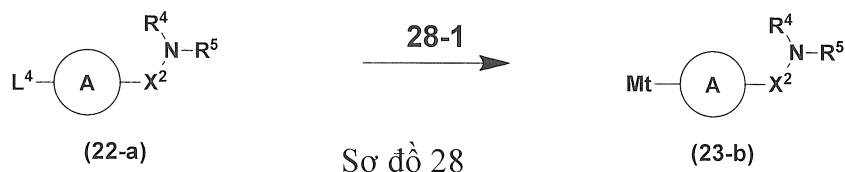
Sơ đồ 27

(trong đó, R^4 , R^5 , R^7 , L^1 , L^4 và A là giống như nêu trên; Met là kim loại như - MgBr, MgCl, hoặc -Li; và R^a là nhóm methyl hoặc etyl).

Hợp chất có công thức 27-b có thể thu được từ hợp chất có công thức 27-a nhờ sự tạo đồng đẳng bằng phản ứng Arndt- Eistert (bước 27-1). Sự xem xét toàn diện về phản ứng Arndt-Eistert có thể được thấy trong tài liệu: Chem. Ber., 1927, 60, 1364. Ở đây, hợp chất có công thức 27-a là hợp chất có sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết; theo cách khác, nó có thể là hợp chất được điều chế từ hợp chất trên thị trường hoặc hợp chất đã biết bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức 27-c có thể

thu được bằng cách khử hợp chất có công thức 27-b (bước 27-2). Phản ứng khử trong bước 27-2 tiến hành trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diethyl ete, diisopropyl ete, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng với sự có mặt của chất khử như phức boran-THF hoặc lithi nhôm hydrua trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến gần nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức 27-e có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 27-c bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxyl thành nhóm rời chuyển (bước 27-3) và sau đó cho phép amin 1-c tác động vào hợp chất thu được (bước 27-4). Hợp chất có công thức 27-e còn có thể thu được bằng cách oxy hóa nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức 27-c thành nhóm aldehyt nhờ phản ứng oxy hóa thông thường (bước 27-5) và sau đó thực hiện phản ứng amin hóa khử với amin có công thức 1-c (bước 27-6). Bước 27-3, bước 27-4 và bước 27-6 tiến hành trong các điều kiện phản ứng lần lượt giống như trong bước 1-1, bước 1-2 và bước 17-2. Hợp chất có công thức 27-j có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức 27-b thành amit Weinreb (bước 27-7), sau đó cho phép chất phản ứng hữu cơ-kim loại tương ứng (ví dụ, chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng hữu cơ-lithi) để tác động vào amit sao cho nó được chuyển hóa thành dạng keton có công thức 27-i (bước 27-8), và sau đó xử lý dạng keton này bằng phản ứng amin hóa khử với amin 1-c (bước 27-9). Phản ứng trong bước 27-7 tiến hành với sự có mặt của N,O-dimethylhydroxylamin trong các điều kiện phản ứng giống như trong bước 2-2. Phản ứng trong bước 27-8 là phản ứng trong đó hợp chất có công thức 27-h (chất phản ứng kim loại như chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng hữu cơ-lithi) được cho phép tác động trong dung môi như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diethyl ete, diisopropyl ete, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến gần nhiệt độ trong phòng.

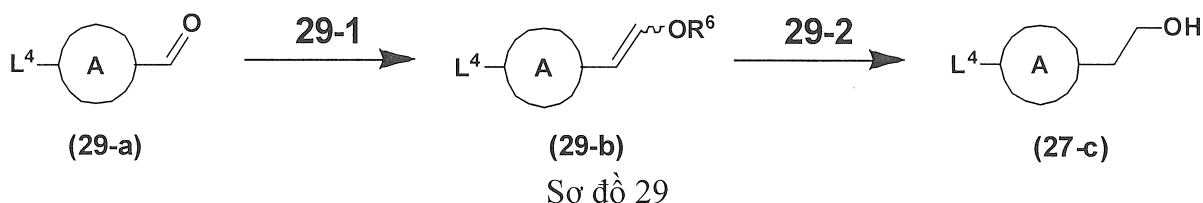
Hợp chất có công thức 23-b có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 28.



(trong đó, R^4 , R^5 , L^4 , X^2 , Mt và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 23-b nêu trên có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 22-a nhờ phản ứng trao đổi kim loại với sự có mặt hoặc không có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (bước 28-1). Ở đây, “phản ứng trao đổi kim loại” có thể được ví dụ bằng phản ứng mà hợp chất có công thức 22-a được xử lý bằng pinacolato boran hoặc bispinacol diboran trong dung môi trơ với sự có mặt của chất xúc tác paladi, tùy ý bằng cách sử dụng phối tử cho chất xúc tác paladi, với sự có mặt của bazơ như kali axetat hoặc triethylamin (xem tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, INC.) Ví dụ về chất xúc tác paladi được nêu ở đây bao gồm paladi(II) axetat, diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobisaxetonitrilpaladi(II), và tetraquistriphenylphosphin paladi(0). Ví dụ về phối tử bao gồm triphenylphosphin, tributylphosphin, 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtyl (BINAP), 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (dppf), và 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp). Ví dụ khác về phản ứng trao đổi kim loại mà có thể được nêu là phản ứng trong đó hợp chất có công thức 22-a được chuyển hóa thành chất phản ứng Grignard, chất phản ứng hữu cơ-lithi hoặc tương tự trong dung môi trơ bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ khác nhau đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này và sau đó chất phản ứng này được xử lý bằng trimetyl borat, trietyl borat, triisopropyl borat hoặc tương tự.

Hợp chất có công thức 27-c có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp được thể hiện trên sơ đồ 29.



(trong đó, R^6 , L^4 và A là giống như nêu trên).

Hợp chất có công thức 29-b có thể thu được từ hợp chất có công thức 29-a nhờ sự tạo đồng đẳng bằng phản ứng Wittig (bước 29-1). Sự xem xét toàn diện về phản

ứng Wittig có thể được thấy trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.

Hợp chất có công thức 29-b có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 27-c bằng phương pháp giống như trong bước 2-6 của sơ đồ 2 (bước 29-2).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ tham khảo, ví dụ, và ví dụ thử nghiệm, các ví dụ này không được dự định làm giới hạn sáng chế và có thể được cải biến mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ tham khảo và ví dụ này, "thiết bị tách pha" trong giai đoạn sau xử lý là ISOLUTE (nhãn hiệu đã được đăng ký) thiết bị tách pha của Biotage Inc. Trong quá trình tinh chế bằng sắc ký cột, đối với "SNAP Cartridge KP-NH", sử dụng SNAP Cartridge KP-NH của Biotage Inc., đối với "SNAP Cartridge KP-Sil", sử dụng SNAP Cartridge KP-Sil của Biotage Inc., đối với "SNAP Cartridge HP-Sil", sử dụng SNAP Cartridge HP-Sil của Biotage Inc., và đối với "Chromatorex (nhãn hiệu đã được đăng ký) NH", sử dụng Chromatorex (nhãn hiệu đã được đăng ký) NH của Fuji Silysia Chemical Ltd.. Trong quá trình tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (preparative thin-layer chromatography: PTLC), sử dụng Silicagel 60F₂₅₄, 20cm × 20cm, của Merck. Trong quá trình tinh chế bằng "sắc ký cột pha đảo", sử dụng Waters SunFire prep C18 OBD, 5,0 μm, φ 30 × 50 mm hoặc YMC-Actus Triart C18, 5,0 μm, φ 30 × 50 mm.

Số liệu được mô tả trong các ví dụ tham khảo và ví dụ dưới đây thu được bằng cách đo bằng các dụng cụ sau:

Phổ kế NMR: JNM-ECA 600 (600 MHz, JEOL Ltd.), JNM-ECA 500 (500 MHz, JEOL Ltd.), UNITY NOVA 300 (300 MHz, Varian, Inc.), hoặc GEMINI 2000/200 (200 MHz, Varian, Inc.);

Phổ kế MS: LCMS-2010EV (Shimadzu Corporation) hoặc Platform LC (Micromass, Ltd.).

Trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ dưới đây, sắc ký lỏng tính năng cao-phép đo phổ khối (liquid chromatography-mass spectrometry: LCMS) được thực hiện

trong các điều kiện đo sau:

Điều kiện 1

Dụng cụ: Platform LC (Micromass, Ltd.) và Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc.);

Cột: SunFire C18, 2,5 μm , ϕ 4,6 $\times$ 50 mm (Waters Corporation);

Dung môi: Dung dịch A, nước chứa 0,1% axit trifloaxetic; Dung dịch B, axetonitril chứa 0,1% axit trifloaxetic;

Gradient: 0 phút (dung dịch A/dung dịch B = 90/10), 0,5 phút (dung dịch A/dung dịch B = 90/10), 5,5 phút (dung dịch A/dung dịch B = 20/80), 6,0 phút (dung dịch A/dung dịch B = 1/99), và 6,3 phút (dung dịch A/dung dịch B = 1/99);

Tốc độ dòng: 1ml/phút, Detection: 254 nm; và

Ion hóa: ion hóa phun điện tử (electron spray ionization: ESI).

Điều kiện 2-1

Dụng cụ: Agilent 2900 và Agilent 6150;

Cột: Waters Acquity CSH C18, 1,7 μm , ϕ 2,1 $\times$ 50 mm;

Dung môi: Dung dịch A, nước chứa 0,1% axit formic; Dung dịch B, axetonitril chứa 0,1% axit formic;

Gradient: 0 min (dung dịch A/dung dịch B = 80/20), 1,2 đến 1,4 phút (dung dịch A/dung dịch B = 1/99); và

Tốc độ dòng: 0,8ml/phút, Dò: 254 nm.

Điều kiện 2-2

Dụng cụ, cột, và dung môi là giống như trong điều kiện 2-1;

Gradient và tốc độ dòng: 0,8ml/phút trong 0 phút (dung dịch A/dung dịch B = 95/5), 1,20 phút (dung dịch A/dung dịch B = 50/50), và 1,0ml/phút trong 1,38 phút (dung dịch A/dung dịch B = 3/97); và

Dò: 254 nm.

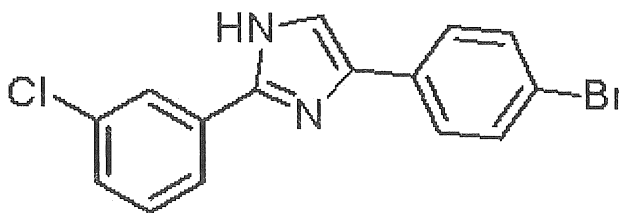
Trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ dưới đây, các hợp chất được gọi tên bằng cách sử dụng ACD/Name (ACD/Labs 12,01, Advanced Chemistry Development Inc.)

Các thuật ngữ và tên hóa chất trong các ví dụ được biểu thị bằng các chữ viết

tất sau:

Nước muối (nước muối bão hòa), MeOH (metanol), MgSO₄ (magie sulfat khan), K₂CO₃ (kali cacbonat), Na₂CO₃ (natri cacbonat), Na₂SO₄ (natri sulfat khan), NaHCO₃ (natri hydrocacbonat), NaOH (natri hydroxit), KOH (kali hydroxit), HCl (hydro clorua), IPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DMF (N,N-dimetylformamit), Et₂O (dietyl ete), EtOH (etanol), NH₄OH (25 đến 28% dung dịch amoniac), EtOAc (etyl axetat), CHCl₃ (clorofom), DMSO (dimetyl sulfoxit), MeCN (axetonitril), n-Hexan (n-Hexan), Et₃N (trietylamin), iPr₂NEt (diisopropyletylamin), Pd(PPh₃)₄ [tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0)], HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat], DPPA (diphenylphosphoryl azit), BH₃·THF (phức boran-tetrahydrofuran), NaBO₃·4H₂O (natri perborat tetrahydrat), 9-BBN (9-borabixyclo[3,3,1]nonan), IBX (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on 1-oxit), BBr₃ (bo tribromua), MsCl (metansulfonyl clorua), TMSCH₂N₂ (trimetylsilyl diazometan), n-BuLi (n-butyllithi), EDC·HCl [1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua], HOBt·H₂O (1-hydroxybenzotriazol monohydrat), Cs₂CO₃ (xesi cacbonat), PdCl₂(PPh₃)₂ [bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua], NaBH₄ (natri bohydrua), Na₂SO₃ (natri sulfit), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ {phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua/diclometan (tỷ lệ 1:1)}, AcOK (kali axetat), Boc (tert-butoxycarbonyl), NBS (N-bromosuccinimit), NIS (N-iodosuccinimit), Tf₂O (anhydrit của axit triflometansulfonic), NH₄Cl (amoni clorua), và TBDPS (tert-butyldiphenylsilyl).

Ví dụ tham khảo P-A01: Điều chế 4-(4-bromophenyl)-2-(3-clophenyl)-1H-imidazol

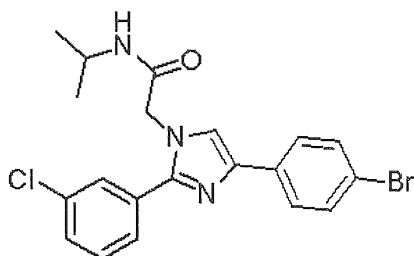


Hỗn hợp của 3-clo-benzamidin (3,53g), NaHCO₃ (7,67g), THF (35ml) và nước (14ml) được hồi lưu. Trong khi tiếp tục hồi lưu, dung dịch chứa 2,4'-dibromoaxetophenon (5,23g) trong THF (14ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu

được được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào để chiết bằng CHCl_3 . Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Chromatorex NH; pha động: EtOAc/n-Hexan = 0/100 - 50/50; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,18g là chất rắn màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 333, 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

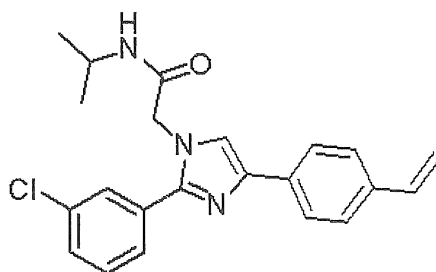
Ví dụ tham khảo P-A02: Điều chế 2-[4-(4-bromophenyl)-2-(3-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (4,18g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A01, 2-bromo-N-isopropylacetamit (3,39g), K_2CO_3 (3,46g), và DMF (84ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào và chất rắn kết tủa khi bổ sung IPE được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,14g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 432, 434 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A03: Điều chế 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-(4-etenylphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

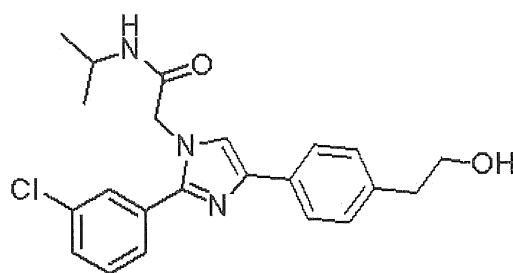


Hỗn hợp của hợp chất có công thức (1,03g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A02, tributyl(vinyl) thiếc (0,76ml), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274mg) và toluen (20ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C . Tributyl(vinyl) thiếc (0,76ml) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274mg)

được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 7 giờ. Sau khi để hỗn hợp này nguội, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Chromatorex NH; pha động: n-Hexan/CHCl₃ = 90/10 - 50/50; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (660mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 380 ([M+H]⁺).

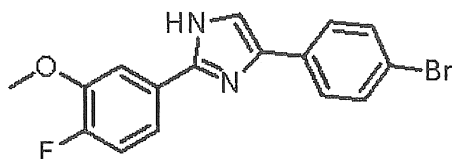
Ví dụ tham khảo P-A04: Điều chế 2-{2-(3-clophenyl)-4-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Dung dịch THF (20ml) chứa hợp chất có công thức (658mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A03, 1,09 mol/L dung dịch BH₃·THF-THF (2,38ml) được bổ sung vào từng giọt dưới bể nước đá và sau khi khuấy hỗn hợp này trong một giờ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, nước (26ml) và NaBO₃·4H₂O (1,20g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau khi bổ sung Na₂SO₃, dung môi hữu cơ được chưng cất hết dưới áp suất giảm và chiết bằng CHCl₃. Dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm và cặn được rửa bằng hỗn hợp dung môi (EtOAc/n-Hexan = 1/6; thể tích/thể tích); chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (536mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 398 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-A05: Điều chế 4-(4-bromophenyl)-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-imidazol

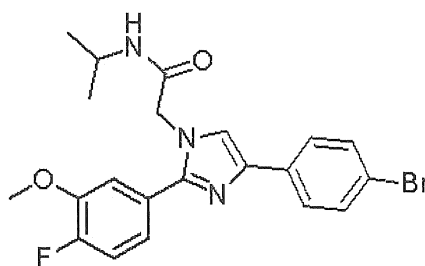


Bắt đầu từ 4-fluoro-3-methoxybenzamidin (8,00g) và 2,4'-dibromoacetophenon

(10,8g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A01 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13,3g là sản phẩm vô định hình màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 347, 349 ($[M+H]^+$).

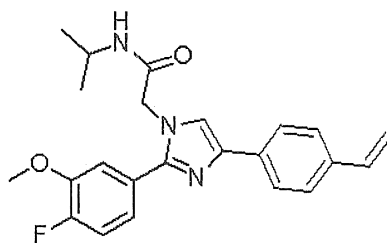
Ví dụ tham khảo P-A06: Điều chế 2-[4-(4-bromophenyl)-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (13,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A05, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14,7g là chất rắn màu đỏ nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 446, 448 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A07: Điều chế 2-[4-(4-etenylphenyl)-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (5,00g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A06, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,06g là sản phẩm vô định hình màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 394 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A08: Điều chế 2-{2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit

CC(C)NC(=O)CN1C=CC(=C1C2=CC=C(C=C2)CCO)C3=CC=C(C=C3)F

MS (ESI dương) m/z: 412 ($[M+H]^+$).

Clc1ccc(cc1)c2nc3cc(Br)ccn3n2

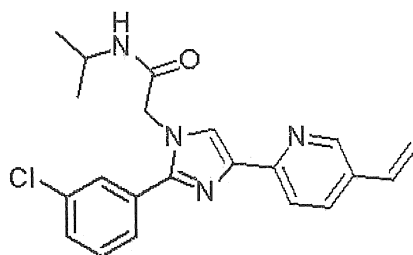
MS (ESI dương) m/z: 334, 336 ($[M+H]^+$).

CC(C)NC(=O)CN1C=NC(C1c2ccc(Cl)cc2)c3cc(Br)ncn3

MS (ESI dương) m/z: 433, 435 ($[M+H]^+$).

-65-

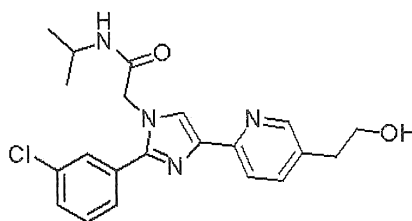
imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,50g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A10, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (768mg là chất rắn màu cam).

MS (ESI dương) m/z: 381 ($[M+H]^+$).

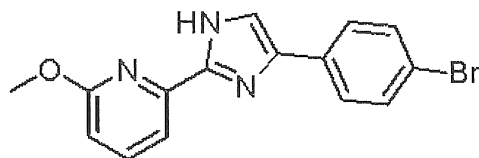
Ví dụ tham khảo P-A12: Điều chế 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-[5-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl]-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (760mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A11, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (362mg là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 399 ($[M+H]^+$).

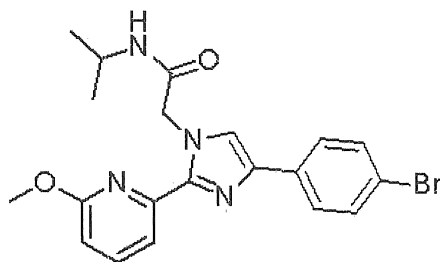
Ví dụ tham khảo P-A13: Điều chế 2-[4-(4-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-6-metoxypyridin



Bắt đầu từ 6-metoxypicolinimidamit hydroclorua (3,00g) và 2,4'-dibromoaxetophenon (4,45g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A01 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,23g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 330, 332 ($[M+H]^+$).

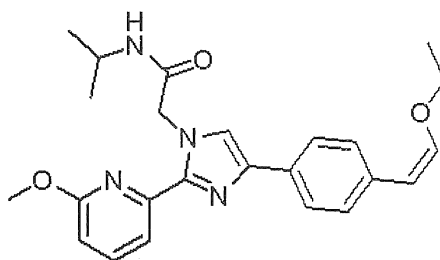
Ví dụ tham khảo P-A14: Điều chế 2-[4-(4-bromophenyl)-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (2,23g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A13, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,85g là chất rắn màu hồng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 429, 431([M+H]⁺).

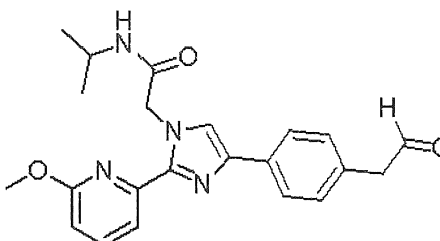
Ví dụ tham khảo P-A15: Điều chế 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxyetenyl]phenyl}-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A14 và (Z)-1-etoxy-2-(tributylstannyl)etan (0,47ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 421 ([M+H]⁺).

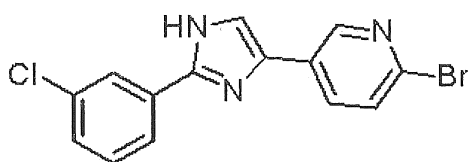
Ví dụ tham khảo P-A16: Điều chế 2-{2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-[4-(2-oxoethyl)phenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (180mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A15, dung dịch nước HCl 1M (2ml) và THF (10ml) được hồi lưu qua đêm ở nhiệt độ bên ngoài là 80°C. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung dịch nước HCl 1M (2ml) được bổ sung thêm và hỗn hợp này được hồi lưu trong 6 giờ ở nhiệt độ bên ngoài là 80°C. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm; sau đó, cặn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sau đó chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 393 ([M+H]⁺).

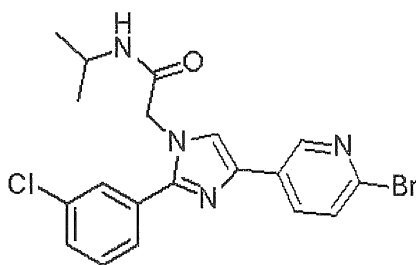
Ví dụ tham khảo P-A17: Điều chế 2-bromo-5-[2-(3-clophenyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin



Bắt đầu từ 3-clobenzamidin (4,00g) và 2-bromo-1-(6-bromopyrid-3-yl)etanon (7,29g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A01 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,02g là bột).

MS (ESI dương) m/z: 334, 336 ([M+H]⁺).

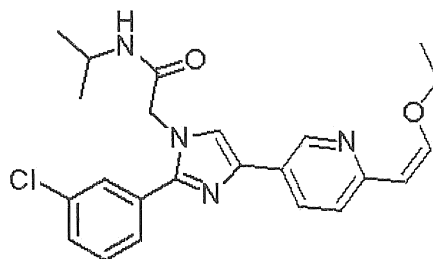
Ví dụ tham khảo P-A18: Điều chế 2-[4-(6-bromonopyridin-3-yl)-2-(3-clophenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (3,52g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A17, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,11g là bột).

MS (ESI dương) m/z: 433, 435 ([M+H]⁺).

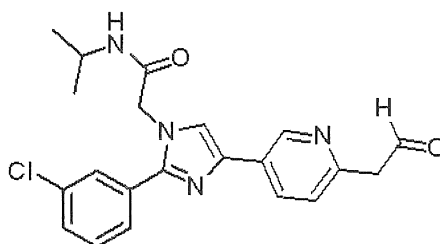
Ví dụ tham khảo P-A19: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{6-[(Z)-2-etoxyetenyl]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (2,04g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A18, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A15 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (863mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 425 ($[M+H]^+$).

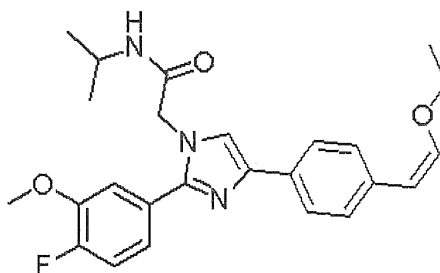
Ví dụ tham khảo P-A20: Điều chế 2-{2-(3-clophenyl)-4-[6-(2-oxoetyl)pyridin-3-yl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (211mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A19, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A16 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (290mg là dầu màu đỏ).

MS (ESI dương) m/z: 397 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A21: Điều chế 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxyetenyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

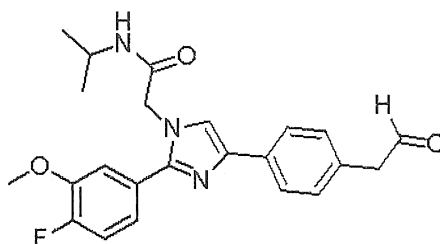


Bắt đầu từ hợp chất (2,00g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A06, quy trình

giống như trong ví dụ tham khảo P-A15 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,12g là chất rắn không màu.)

MS (ESI dương) m/z: 438 ($[M+H]^+$).

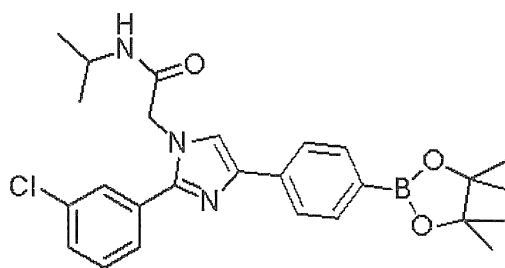
Ví dụ tham khảo P-A22: Điều chế 2-{2-(4-flu-3-metoxyphenyl)-4-[4-(2-oxoethyl)phenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,12g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A21, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A16 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,00g là chất rắn màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 410 ($[M+H]^+$).

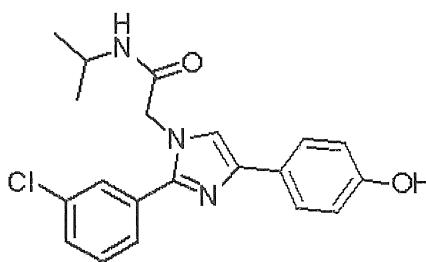
Ví dụ tham khảo P-A23: Điều chế 2-{2-(3-chlorophenyl)-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A02, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (381mg), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (95mg), AcOK (342mg) và DMSO (8ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 1,5 giờ dưới môi trường nitơ. Sau khi để hỗn hợp nguội, nước và IPE được bổ sung vào và sau khi tiếp tục khuấy trong một thời gian, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (610mg là chất rắn màu xám đậm).

MS (ESI dương) m/z: 480 ($[M+H]^+$).

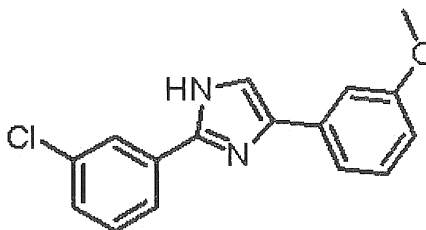
Ví dụ tham khảo P-A24: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Dung dịch EtOH (2ml) chứa hợp chất có công thức (255mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A23 được bổ sung dung dịch nước H₂O₂ 30% (2ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Nước được bổ sung vào để chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄; sau đó, chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-Sil 25g; pha động: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 95/5; thể tích/thể tích). Sản phẩm đã tinh chế được rửa bằng Et₂O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (123mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 370 ([M+H]⁺).

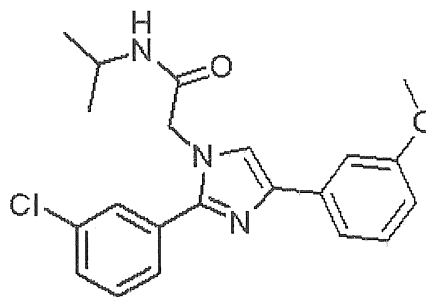
Ví dụ tham khảo P-A25: Điều chế 2-(3-clophenyl)-4-(3-metoxyphephenyl)-1H-imidazol



Bắt đầu từ 3-clo-benzamidin (943mg) và 3'-metoxyphephenaxyl bromua (1,03g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A01 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (760mg là chất rắn màu hồng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 285 ([M+H]⁺).

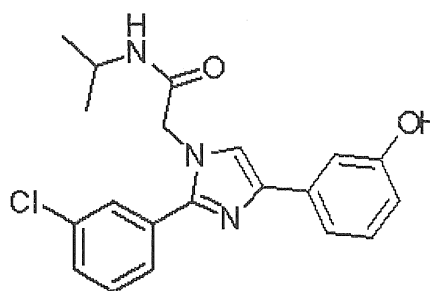
Ví dụ tham khảo P-A26: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-(3-metoxyphephenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (760mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A25, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (910mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 384 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A27: Điều chế 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid

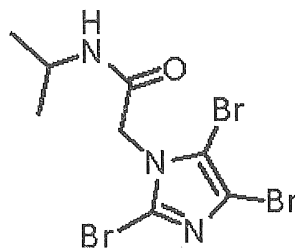


Dung dịch CHCl_3 (10ml) chứa hợp chất có công thức (910mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A26 được bổ sung từng giọt 1M $\text{BBr}_3/\text{n-Hexan}$ (6,0ml) trong bể nước đá dưới môi trường nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Trong bể nước đá muối, dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung EtOAc và IPE, hỗn hợp này được khuấy trong một thời gian ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (658mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 370 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A28: Điều chế N-(propan-2-yl)-2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-yl)acetamid

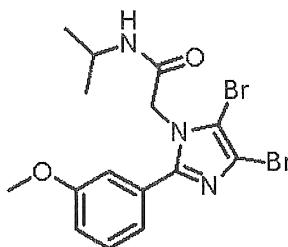
23179



Bắt đầu từ 2,4,5-tribromoimidazol (3,00g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,65g là chất rắn màu đỏ nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 402 ($[M+H]^+$).

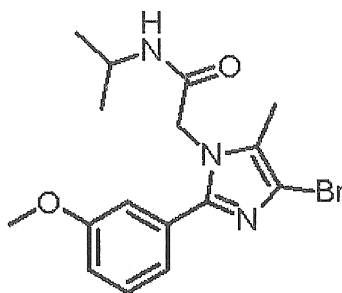
Ví dụ tham khảo P-A29: Điều chế 2-[4,5-dibromo-2-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (2,00g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A28, axit 3-methoxyphenylboronic (790mg), $Pd(PPh_3)_4$ (572mg), dung dịch nước 2M Na_2CO_3 (4,95ml) và hỗn hợp dung môi (50ml, toluen/MeOH = 5/1; thể tích/thể tích) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng $CHCl_3$ và rửa bằng nước. Sau khi làm khô bằng $MgSO_4$, lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH trung hòa) (pha động: $CHCl_3/EtOAc$ = 95/5 -70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,05g là dầu không màu).

MS (ESI dương) m/z: 430 ($[M+H]^+$).

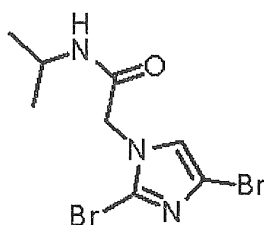
Ví dụ tham khảo P-A30: Điều chế 2-[4-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



Dung dịch THF (7,0ml) chứa hợp chất có công thức (300mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A29, 2,66 M nBuLi/n-Hexan (0,37ml) được bổ sung vào ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau khi bổ sung metyl iodua (0,087ml), hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Phản ứng này được tôi bằng MeOH và sau khi pha loãng bằng EtOAc, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng MgSO_4 , lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (dạng OH) cột (pha động: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 97/3 - 90/10$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (86mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A31: Điều chế 2-(2,4-dibromo-1H-imidazol-1-yl)-N-(propan-2-yl)acetamid



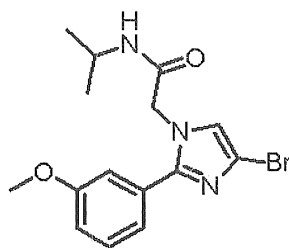
Bắt đầu từ 2,4-dibromo-1H-imidazol (2,36g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,65g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A31, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A29 được áp dụng để tạo ra các hợp chất sau.

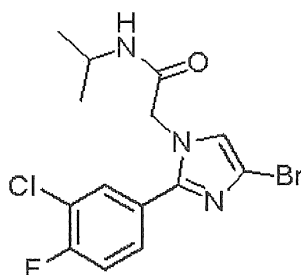
Ví dụ tham khảo P-A32: 2-[4-bromo-2-(3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid

23179



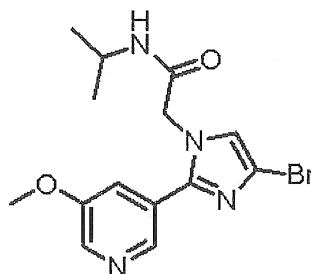
MS (ESI dương) m/z: 352 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A33: 2-[4-bromo-2-(3-clo-4-flophenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



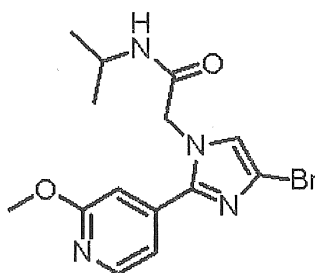
MS (ESI dương) m/z: 374 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A34: 2-[4-bromo-2-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 353 ($[M+H]^+$).

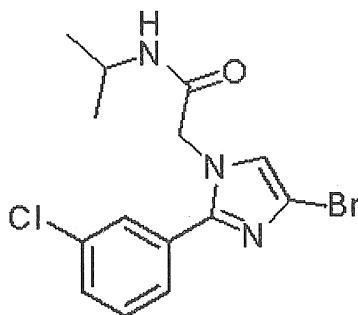
Ví dụ tham khảo P-A35: 2-[4-bromo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 353 ($[M+H]^+$).

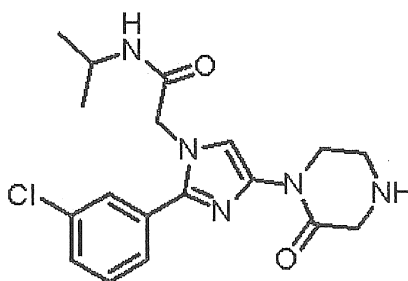
Ví dụ tham khảo P-A36: 2-[4-bromo-2-(3-clophenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-

(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 356 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A37: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-(2-oxopiperazin-1-yl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

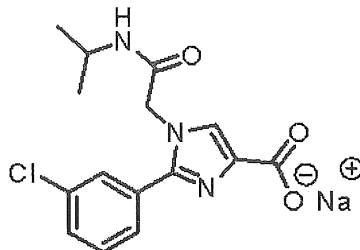


Hỗn hợp trong 1,4-dioxan (6,0ml) của hợp chất có công thức 300mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A36, 1-Boc-3-oxopiperazin (177mg), đồng iodua (160mg), trikali phosphat (357mg) và trans-N,N'-bismetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,13ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ bên ngoài là 90°C dưới dòng nitơ. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung dịch amoniac 20% được bổ sung vào và chiết bằng toluen (chứa 10% EtOAc); sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-NH 28g; pha động: n-Hexan/ CHCl_3 = 80/20 - 0/100; thể tích/thể tích) để tạo ra sản phẩm được tinh chế (206mg là chất rắn không màu).

Dung dịch chứa sản phẩm đã được tinh chế này (192mg) trong 1,4-dioxan (6,0ml) được bổ sung 4M HCl/EtOAc (0,5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Sau khi dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm, cặn được trung hòa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 trong bể nước đá và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 376 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A38: Điều chế natri 2-(3-clophenyl)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)ethyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

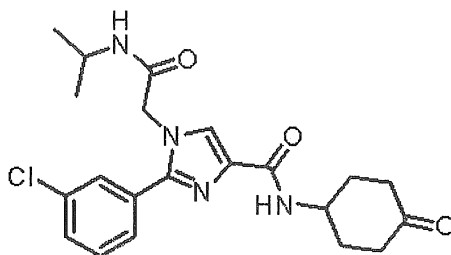


Hỗn hợp của hợp chất có công thức (2,52g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A36, $Pd(PPh_3)_4$ (816mg), K_2CO_3 (1,47g) và hỗn hợp dung môi (35ml, DMF/EtOH = 2/1; thể tích/thể tích) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là $100^\circ C$ trong 17 giờ dưới môi trường cacbon monoxit. Hỗn hợp phản ứng này được lọc nhờ Celite (nhãn hiệu đã được đăng ký) và nước lọc được chiết bằng EtOAc; sau khi làm khô bằng $MgSO_4$, lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: $CHCl_3/EtOAc = 90/10 - 50/50$; thể tích/thể tích) để tạo ra sản phẩm được tinh chế (435mg là chất rắn màu vàng nhạt).

Huyền phù chứa sản phẩm đã được tinh chế này (300mg) trong THF (4,5ml) được bổ sung dung dịch nước 1M NaOH (0,9ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 5 giờ. Việc cô sau đó dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (307mg là chất rắn không màu).

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 1,06 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 3,79 - 3,88 (1 H, m), 4,62 (2 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,42 - 7,47 (2 H, m), 7,59 - 7,64 (1 H, m), 7,69 - 7,72 (1 H, m), 8,22 (1 H, d, $J=7,4$ Hz).

Ví dụ tham khảo P-A39: Điều chế 2-(3-clophenyl)-N-(4-oxocyclohexyl)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)ethyl]-1H-imidazol-4-carboxamid

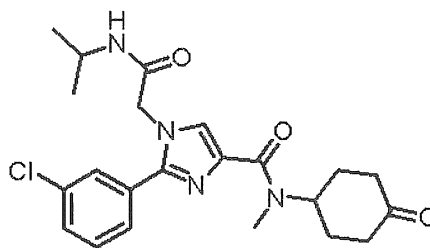


Dung dịch CHCl_3 (4,0ml) chứa hợp chất có công thức (201mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A38 và 1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-ylamin (92mg) được bổ sung $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (108mg) và $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (135mg) vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung nước và tiến hành chiết bằng CHCl_3 , chất chiết được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 - 95/5$; thể tích/thể tích) để tạo ra sản phẩm được tinh chế (237mg là chất rắn không màu).

Hỗn hợp của sản phẩm đã được tinh chế này (237mg), THF (3,5ml) và dung dịch nước 2M HCl (3,5ml) được hồi lưu qua đêm. Sau khi bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào để chiết bằng CHCl_3 . Sau đó, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (194mg là sản phẩm vô định hình không màu).

MS (ESI dương) m/z : 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

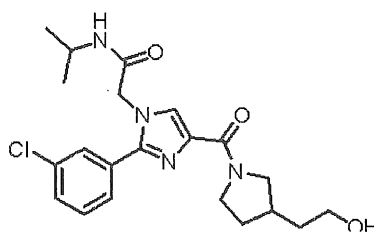
Ví dụ tham khảo P-A40: Điều chế 2-(3-clophenyl)-N-metyl-N-(4-oxocyclohexyl)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)etyl]-1H-imidazol-4-carboxamit



Bắt đầu từ hợp chất (206mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A38 và 4-(metylamino)cyclohexanon 2,2-dimetyltrimetylen ketal (165mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A39 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (213mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z : 431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

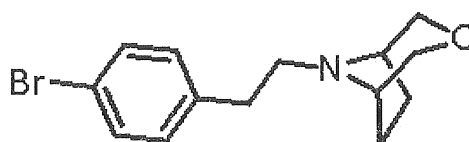
Ví dụ tham khảo P-A41: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{[3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Dung dịch CHCl_3 (4,0ml) chứa hợp chất có công thức (206mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A38 và 3-pyrolidin etanol (0,08ml) được bổ sung HOBt- H_2O (110mg) và EDC-HCl (138mg) vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung nước để chiết bằng CHCl_3 , chất chiết được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 - 95/5$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (156mg là sản phẩm vô định hình không màu).

MS (ESI dương) m/z: 419 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A42: Điều chế 8-[2-(4-bromophenyl)ethyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan

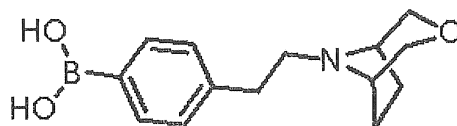


Dung dịch chứa 2-(4-bromophenyl)etanol (1,50g) trong CHCl_3 (10ml) được bổ sung lần lượt Et_3N (1,30ml) và MsCl (0,64ml) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, tiến hành chiết bằng CHCl_3 . Lốp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và nước lọc được cô dưới áp suất giảm.

Hỗn hợp của cặn thu được (2,40g là dầu màu vàng), 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (904mg), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (2,0ml) và MeCN (10ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 4 ngày. Sau khi để hỗn hợp nguội, nước được bổ sung vào để chiết bằng CHCl_3 . Lốp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 50 g; pha động: $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 99/1 - 90/10$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,47g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 296, 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

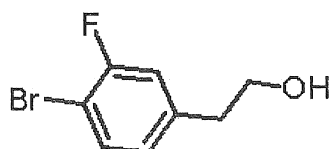
Ví dụ tham khảo P-A43: Điều chế axit {4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}boronic



Dung dịch THF (8,0ml) chứa hợp chất có công thức (800mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A42 được bổ sung 2,64M nBuLi/n-Hexan (1,2ml) ở -78°C dưới môi trường nitơ và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi bổ sung triisopropyl borat (0,74ml), hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong bể nước đá. Sau khi trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được rửa bằng IPE (chứa 10% AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (190mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

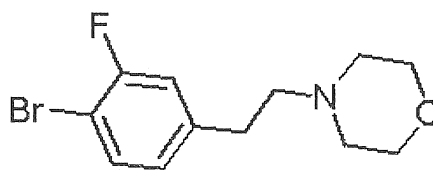
Ví dụ tham khảo P-A44: Điều chế 2-(4-bromo-3-flophenyl)etanol



Dung dịch chứa axit 4-bromo-3-flophenylaxetic (3,45g) trong THF (70ml) được bổ sung 1,08M BH_3 .THF (20,5ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ. Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, MeOH được bổ sung vào cho đến khi không có bọt trong hệ này và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm; cặn thu được được bổ sung nước vào để chiết bằng CHCl_3 và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 95/5$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,74g là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 218, 220 (M^+).

Ví dụ tham khảo P-A45: Điều chế 4-[2-(4-bromo-3-flophenyl)etyl]morpholin

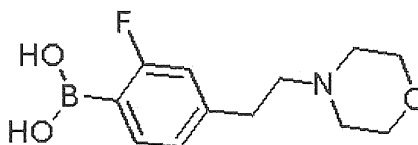


Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A44 và

morpholin (0,6ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (564mg là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 288, 290 ($[M+H]^+$).

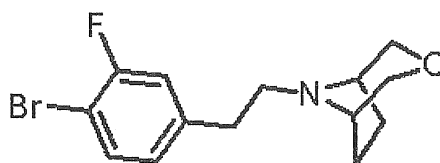
Ví dụ tham khảo P-A46: Điều chế axit {2-flu-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}boronic



Bắt đầu từ hợp chất (785mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A45, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A43 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (493mg là chất rắn màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 254 ($[M+H]^+$).

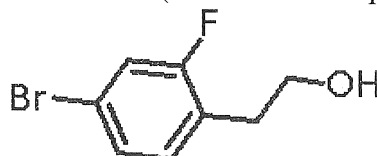
Ví dụ tham khảo P-A47: Điều chế 8-[2-(4-bromo-3-flophenyl)ethyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ hợp chất (543mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A44 và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (421mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (207mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 314, 316 ($[M+H]^+$).

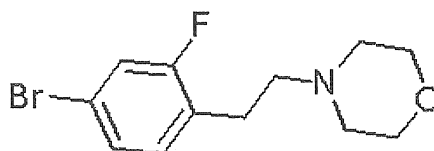
Ví dụ tham khảo P-A48: Điều chế 2-(4-bromo-2-flophenyl)etanol



Bắt đầu từ axit 4-bromo-2-flophenylaxetic (2,46g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A44 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,93g là dầu không màu).

MS (ESI dương) m/z: 218, 220 (M^+).

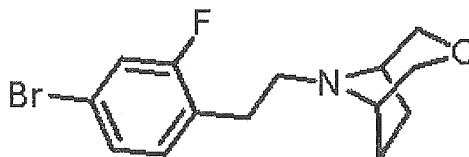
Ví dụ tham khảo P-A49: Điều chế 4-[2-(4-bromo-2-flophenyl)ethyl]morpholin



Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A48 và morpholin (0,20ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (315mg là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 288, 290 ($[M+H]^+$).

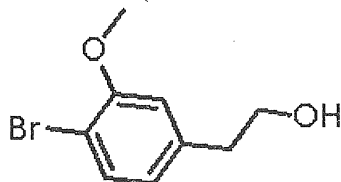
Ví dụ tham khảo P-A50: Điều chế 8-[2-(4-bromo-2-flophenyl)etyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A48 và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (194mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (330mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 314, 316 ($[M+H]^+$).

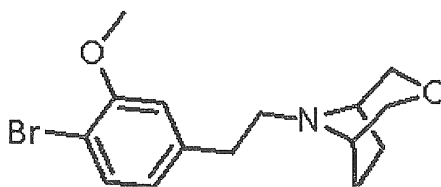
Ví dụ tham khảo P-A51: Điều chế 2-(4-bromo-3-metoxyphehyl)etanol



Bắt đầu từ axit 4-bromo-3-metoxyphehylaxetic (1,20g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A44 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (941mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 227, 229 ($[M-H]^-$).

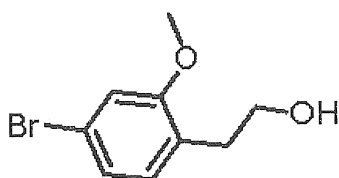
Ví dụ tham khảo P-A52: Điều chế 8-[2-(4-bromo-3-metoxyphehyl)etyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ hợp chất (308mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A51 và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (226mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (401mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 326, 328 ($[M+H]^+$).

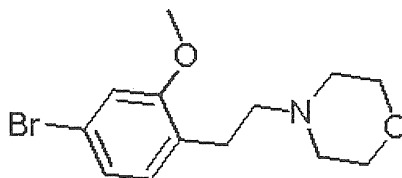
Ví dụ tham khảo P-A53: Điều chế 2-(4-bromo-2-metoxiphenyl)etanol



Bắt đầu từ axit 2-(4-bromo-2-metoxiphenyl)axetic (1,02g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A44 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (828mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 231 ($[M+H]^+$).

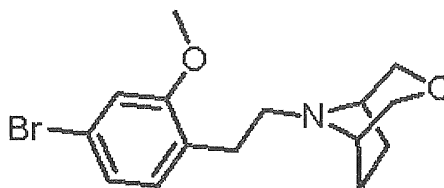
Ví dụ tham khảo P-A54: Điều chế 4-[2-(4-bromo-2-metoxiphenyl)etyl]morpholin



Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A53 và morpholin (0,6ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (586mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 300, 302 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A55: Điều chế 8-[2-(4-bromo-2-metoxiphenyl)etyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan

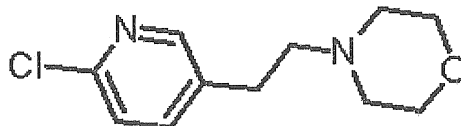


Bắt đầu từ hợp chất (100mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A53 và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (146mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42

được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (147mg là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 326, 328 ($[M+H]^+$).

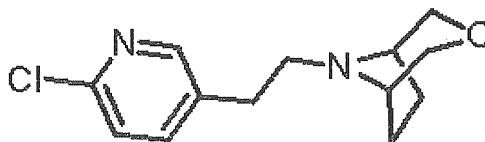
Ví dụ tham khảo P-A56: Điều chế 4-[2-(6-clopyridin-3-yl)ethyl]morpholin



[0336] Bắt đầu từ 2-(6-clopyridin-3-yl)etanol (900mg) và morpholin (0,32ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (518mg là sản phẩm vô định hình màu cam đậm).

MS (ESI dương) m/z: 227 ($[M+H]^+$).

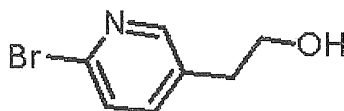
Ví dụ tham khảo P-A57: Điều chế 8-[2-(6-clopyridin-3-yl)ethyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ 2-(6-clopyridin-3-yl)etanol (400mg) và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (310mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (280mg là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 253 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A58: Điều chế 2-(6-bromopyridin-3-yl)etanol



Huyền phù chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (6,63g) trong THF (25ml) được bổ sung từng giọt 2,66M nBuLi/n-Hexan (7,28ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hỗn hợp được khuấy được bổ sung huyền phù chứa 6-bromonicotinaldehyt (3,00g) trong THF (10ml) và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước để chiết bằng EtOAc và sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết

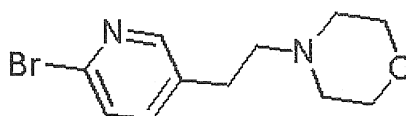
dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra sản phẩm được tinh chế (1,98g là dầu màu vàng).

4M HCl/1,4-dioxan được bổ sung từng giọt dung dịch chứa sản phẩm đã được tinh chế thu được (2,28g) trong MeCN-H₂O (10:1) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi được cô, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CHCl₃ và rửa bằng nước. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm.

Sau khi bổ sung MeOH (35ml) vào cặn thu được, NaBH₄ (636mg) được bổ sung vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Sau khi được cô, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CHCl₃ và rửa bằng nước. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH) (pha động: CHCl₃/MeOH = 97/3 - 93/7; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,25g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 202 ([M+H]⁺).

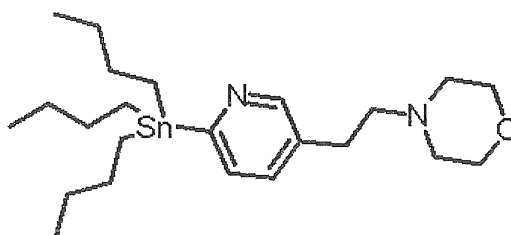
Ví dụ tham khảo P-A59: Điều chế 4-[2-(6-bromopyridin-3-yl)ethyl]morpholin



Bắt đầu từ hợp chất (1,00g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A58 và morpholin (0,25ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (537mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 271, 273 ([M+H]⁺).

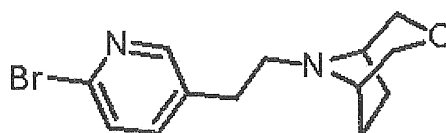
Ví dụ tham khảo P-A60: Điều chế 4-{2-[6-(tributylstannyl)pyridin-3-yl]ethyl}morpholin



Dung dịch THF (12ml) chứa hợp chất có công thức (600mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A58 được bổ sung từng giọt 2,6M n-BuLi/n-Hexan (1,05ml) ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ngay lập tức trong một giờ. Hỗn hợp được khuấy được bổ sung từng giọt tributyltin clorua (0,74ml) và hỗn hợp này được khuấy khi nhiệt độ của nó được tăng đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào để chiết bằng EtOAc. Sau khi rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô bằng cùng Na_2SO_4 , chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (766mg là sản phẩm vô định hình màu cam nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

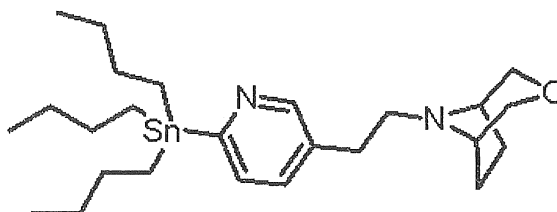
Ví dụ tham khảo P-A61: Điều chế 8-[2-(6-bromopyridin-3-yl)etyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ hợp chất (1,00g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A58 và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (490mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (838mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 297, 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A62: Điều chế 8-{2-[6-(tributylstannyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan

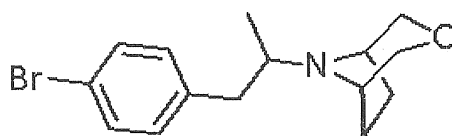


Bắt đầu từ hợp chất (200mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A61, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A60 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (245mg là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 509 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A63: Điều chế 8-[1-(4-bromophenyl)propan-2-yl]-3-oxa-8-

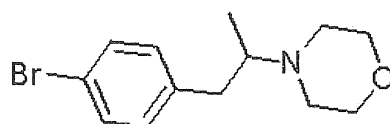
azabixyclo[3,2,1]octan



Dung dịch chứa 4-bromophenyl axeton (1,00g) và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (560mg) trong MeOH/AcOH (10:1, 15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và, sau đó, phức 2-picolin boran (1,00g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 8 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, nó được bổ sung vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa để trung hòa trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và tiến hành chiết bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 25 g; pha động: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 90/10; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (418mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 310, 312 ([M+H]⁺).

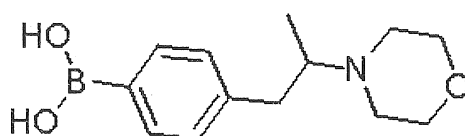
Ví dụ tham khảo P-A64: Điều chế 4-[1-(4-bromophenyl)propan-2-yl]morpholin



Bắt đầu từ 4-bromophenyl axeton (2,00g) và morpholin (1,64ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A63 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (755mg là dầu không màu).

MS (ESI dương) m/z: 284, 286 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-A65: Điều chế axit {4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}boronic

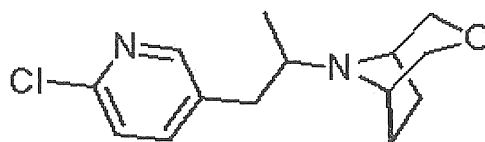


Bắt đầu từ hợp chất (1,61g) thu được trong ví dụ tham khảo P-A64, quy trình

giống như trong ví dụ tham khảo P-A43 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,09g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 250 ($[M+H]^+$).

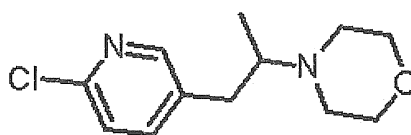
Ví dụ tham khảo P-A66: Điều chế 8-[1-(6-clopyridin-3-yl)propan-2-yl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan



Bắt đầu từ (6-clopyridin-3-yl)propan-2-on (235mg) và 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan (165mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A63 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (166mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 267 ($[M+H]^+$).

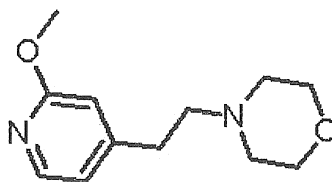
Ví dụ tham khảo P-A67: Điều chế 4-[1-(6-clopyridin-3-yl)propan-2-yl]morpholin



Bắt đầu từ (6-clo-pyridin-3-yl)propan-2-on (200mg) và morpholin (0,21ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A63 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (216mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 241 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-A68: Điều chế 4-[2-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]morpholin

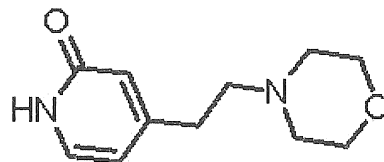


Bắt đầu từ 2-(2-metoxypyridin-4-yl)etanol (1,30g) và morpholin (1,3ml), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A42 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,39g là chất rắn không màu).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 2,47 - 2,54 (4 H, m), 2,58 - 2,63 (2 H,

m), 2,73 - 2,77 (2 H, m), 3,71 - 3,75 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,72 -6,76 (1 H, m), 8,06 (1 H, d, J=5,4 Hz).

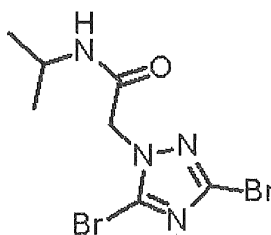
Ví dụ tham khảo P-A69: Điều chế 4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2(1H)-on



THF (2,8ml) chứa hợp chất có công thức (300mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A68 được bổ sung từng giọt dung dịch HCl 6M (5,6ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Sau khi chưng cất hết dung môi dưới áp suất giảm, tiến hành chưng cất đồng sôi với toluen hai lần. Cặn thu được được rửa bằng EtOAc và chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (375mg là chất rắn không màu).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) ; 3,00 - 3,14 (4 H, m), 3,30 - 3,39 (2 H, m), 3,45 (2 H, d, J=12,4 Hz), 3,76 - 3,83 (2 H, m), 3,97 (2 H, d, J=12,4 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,89 - 6,96 (1 H, m), 8,13 (1 H, d, J=5,4 Hz), 11,24 - 11,37 (1 H, m).

Ví dụ tham khảo P-B01: Điều chế 2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N-(propan-2-yl)axetamit

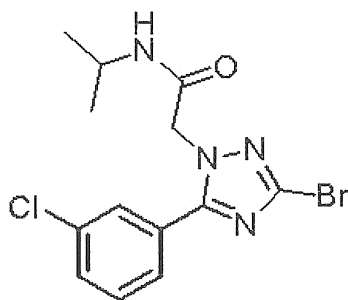


Bắt đầu từ 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (1,00g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,06g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 325, 327($[\text{M}+\text{H}]^+$).

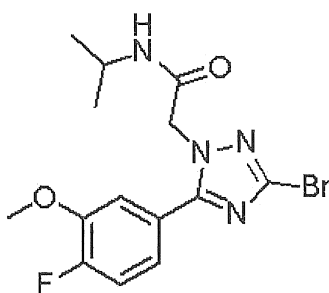
Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B01, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A29 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau.

Ví dụ tham khảo P-B02: 2-[3-bromo-5-(3-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



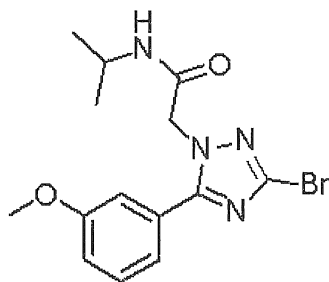
MS (ESI dương) m/z: 357, 359([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-B03: 2-[3-bromo-5-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



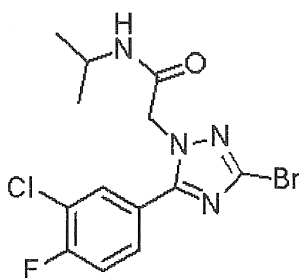
MS (ESI dương) m/z: 371([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-B04: 2-[3-bromo-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



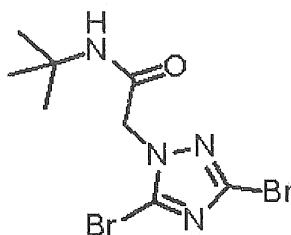
MS (ESI dương) m/z: 353, 355([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-B05: 2-[3-bromo-5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,18 - 1,23 (6 H, m), 4,10 - 4,17 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 5,86 - 5,93 (1 H, m), 7,31 (1 H, t, $J=8,7$ Hz), 7,63 - 7,67 (1 H, m), 7,90 (1 H, dd, $J=6,6, 2,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo P-B06: Điều chế N-tert-butyl-2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit

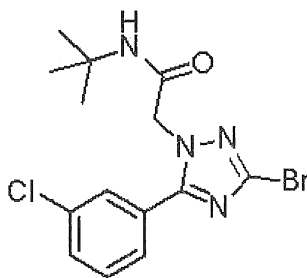


Bắt đầu từ 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5,0g) và 2-bromo-N-tert-butylaxetamit (5,14g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,4g là chất rắn không màu).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1,27 (9 H, s), 4,81 (2 H, s), 8,03 (1 H, s).

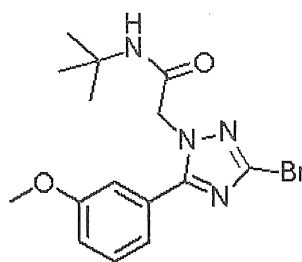
Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B06, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A29 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau.

Ví dụ tham khảo P-B07: 2-[3-bromo-5-(3-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-tert-butylaxetamit



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,36 - 1,39 (9 H, m), 4,73 (2 H, s), 5,88 - 5,95 (1 H, m), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,51 - 7,55 (1 H, m), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,74 - 7,77 (1 H, m).

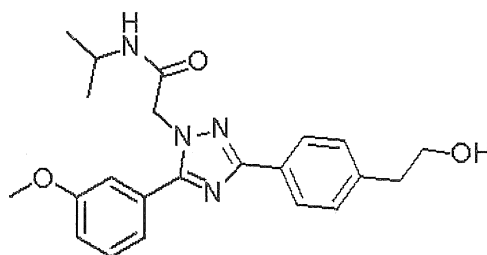
Ví dụ tham khảo P-B08: 2-[3-bromo-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-tert-butylaxetamit



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,32 - 1,40 (9 H, m), 3,86 (3 H, s), 4,74 (2 H, s), 5,97 - 6,06 (1 H, m), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 7,22 - 7,25 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,52 - 7,58 (1 H, m).

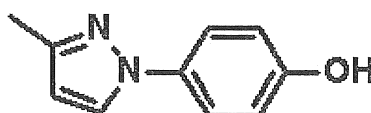
Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B04, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A29 được áp dụng để điều chế hợp chất sau.

Ví dụ tham khảo P-B09: 2-{3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 395 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C01: Điều chế 4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenol

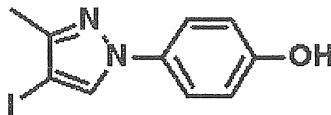


Huyền phù chứa 3-metylpyrazol (3,0g), 4-iodophenol (6,3g), đồng iodua (350mg), kali cacbonat (2,1g) và trans-N,N'-bismetyl-1,2-xyclohexandiamin (1,0g) trong toluen (18ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 60 giờ dưới dòng nitơ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, EtOAc được bổ sung vào và sau khi lọc hết chất không hòa tan, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 80/20 - 40/60; thể tích/thể tích); sau khi rửa hợp chất thu được bằng IPE, chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

(2,7g là chất rắn màu đỏ nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 175 ($[M+H]^+$).

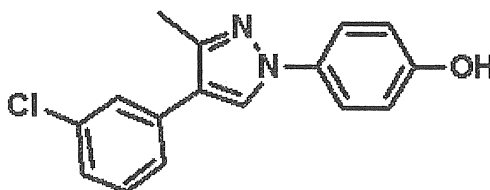
Ví dụ tham khảo P-C02: Điều chế 4-(4-iodo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenol



Dung dịch DMF chứa hợp chất có công thức (2,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C01 được bổ sung NIS (5,9g) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung EtOAc và sau khi rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 , nước, và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 60/40; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 301 ($[M+H]^+$).

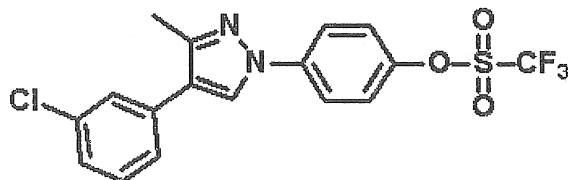
Ví dụ tham khảo P-C03: Điều chế 4-[4-(3-clophenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]phenol



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (2,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C02, axit (3-clophenyl)boronic (1,6g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (800mg), dung dịch NaHCO_3 (2M, 34ml) và EtOH (70ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ dưới môi trường nitơ. Sau khi để hỗn hợp nguội, EtOH được chưng cất hết dưới áp suất giảm và cặn thu được được chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SNAP Cartridge KP-NH; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 98/2 - 90/10; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,0g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 285 ($[M+H]^+$).

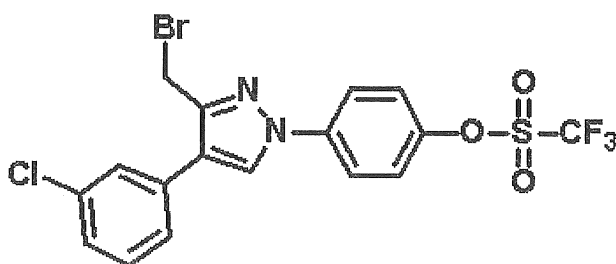
Ví dụ tham khảo P-C04: Điều chế 4-[4-(3-clophenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl triflometansulfonat



Dung dịch CHCl_3 (16ml) chứa hợp chất có công thức (900mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C03 được bổ sung Et_3N (0,80ml) và Tf_2O (0,67ml) dưới bề nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng axit clohydric (1M), dung dịch NaHCO_3 (1M) và nước muối; sau khi làm khô bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Lốp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/ EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1g là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 417 ($[M+H]^+$).

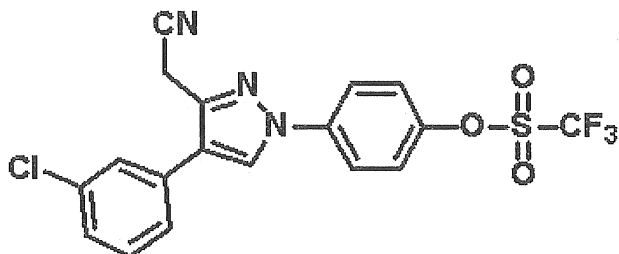
Ví dụ tham khảo P-C05: Điều chế 4-[3-(bromometyl)-4-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl triflometansulfonat



Dung dịch CHCl_3 chứa hợp chất có công thức (1,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C04, NBS (530mg) và benzoyl peroxit (87mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 495 ($[M+H]^+$).

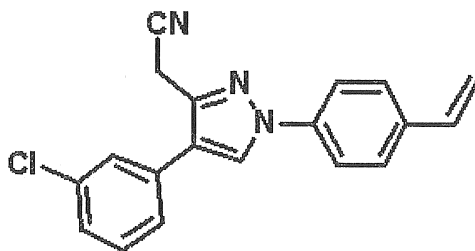
Ví dụ tham khảo P-C06: Điều chế 4-[4-(3-clophenyl)-3-(xyanometyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl triflometansulfonat



Dung dịch DMSO (13ml) chứa hợp chất có công thức (1,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C05 được bổ sung natri xyanua (200mg) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, nó được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 – 60/40; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (460mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 442 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C07: Điều chế [4-(3-clophenyl)-1-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]axetonitril

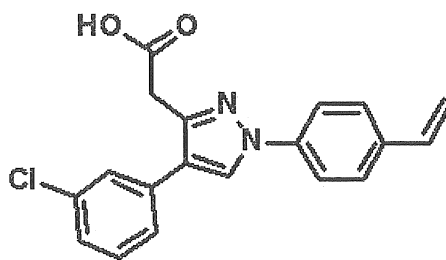


Bắt đầu từ Ví dụ tham khảo P-C06 (460mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (140mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 320($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C08: Điều chế axit [4-(3-clophenyl)-1-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]axetic

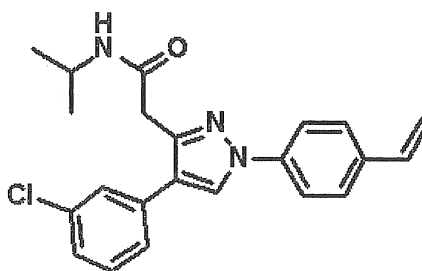
23179



Dung dịch EtOH (4ml) chứa hợp chất có công thức (140mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C07 được bổ sung dung dịch NaOH (2,5M, 4ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, axit clohydric (1M) được bổ sung vào và sau khi điều chỉnh đến độ pH=4, EtOAc được bổ sung vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (148mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C09: Điều chế 2-[4-(3-clophenyl)-1-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

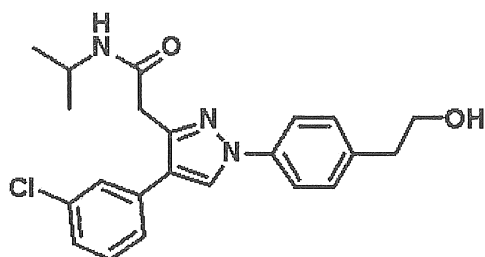


Dung dịch THF (4ml) chứa hợp chất có công thức (148mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C08, HOBt· H_2O (100mg) và isopropylamin (0,06ml) được bổ sung EDC·HCl (130mg) vào dưới dòng nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau khi bổ sung CHCl_3 vào hỗn hợp phản ứng, nó được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 50g; pha động: n-Hexan/EtOAc = 50/50 - 20/80; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C10: Điều chế 2-[4-(3-clophenyl)-1-[4-(2-

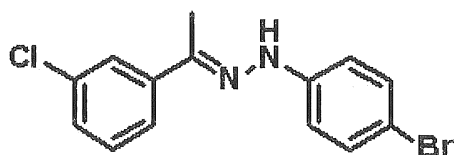
hydroxyetyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ Ví dụ tham khảo P-C09 (130mg), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 398 ($[M+H]^+$).

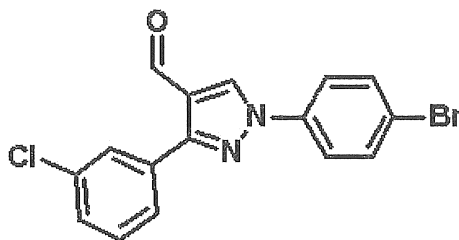
Ví dụ tham khảo P-C11: Điều chế (2E)-1-(4-bromophenyl)-2-[1-(3-clophenyl)etylidene]hydrazin



Huyền phù EtOH (18ml) chứa 1-(3-clophenyl)etanon (1,0g) và (4-bromophenyl)hydrazin hydroclorua (1,6g) được bổ sung axit axetic (0,36ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 3 giờ. Sau khi bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, nó được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và lớp hữu cơ được tách. Sau khi làm khô lớp hữu cơ thu được bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,0g là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI âm) m/z : 323 ($[M]^+$).

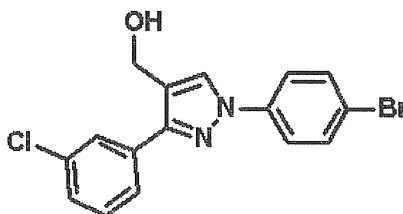
Ví dụ tham khảo P-C12: Điều chế 1-(4-bromophenyl)-3-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt



Dung dịch DMF (3ml) chứa phospho oxyclorea (1,8ml) được bổ sung dung dịch DMF (6ml) chứa hợp chất có công thức (2,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C11 vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào từng giọt vào dung dịch NaHCO₃ và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3g là chất rắn màu nâu nhạt).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 7,42 - 7,48 (2 H, m), 7,63 - 7,67 (2 H, m), 7,67 - 7,71 (2 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 7,85 - 7,89 (1 H, m), 8,52 (1 H, s), 10,05 (1 H, s).

Ví dụ tham khảo P-C13: Điều chế [1-(4-bromophenyl)-3-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol

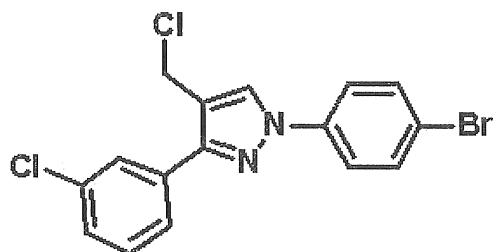


Dung dịch MeOH (32ml) chứa hợp chất có công thức (2,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C12 được bổ sung từng phần nhỏ NaBH₄ (540mg) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau khi bổ sung axit clohydric (2M, 60ml) vào hỗn hợp phản ứng, MeOH được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Sau khi chiết lớp nước bằng EtOAc, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối và làm khô bằng MgSO₄; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,4g là sản phẩm vô định hình màu nâu).

MS (ESI dương) m/z: 363 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-C14: Điều chế 1-(4-bromophenyl)-4-(clometyl)-3-(3-

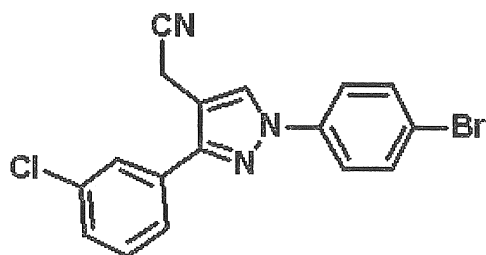
clophenyl)-1H-pyrazol



Dung dịch CHCl_3 (32ml) chứa hợp chất có công thức (2,4g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C13 được bổ sung thionyl clorua (0,92ml) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5g là sản phẩm vô định hình màu nâu).

MS (ESI dương) m/z : 381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

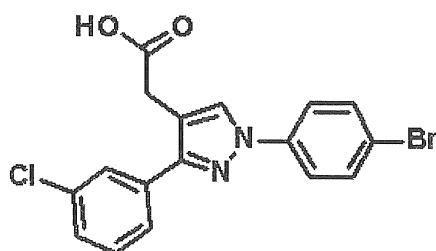
Ví dụ tham khảo P-C15: Điều chế [1-(4-bromophenyl)-3-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetonitril



Bắt đầu từ hợp chất (2,5g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C14, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C06 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 372 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C16: Điều chế axit [1-(4-bromophenyl)-3-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetic

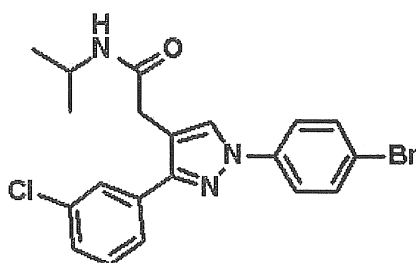


Dung dịch dioxan (16ml) chứa hợp chất có công thức (1,5g) thu được trong ví

dụ tham khảo P-C15 được bổ sung axit clohydric (6M, 8ml) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 48 giờ. Sau khi bổ sung thêm dung dịch HCl-dioxan (4M, 8ml), hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 72 giờ. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được tách; sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI âm) m/z : 389 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

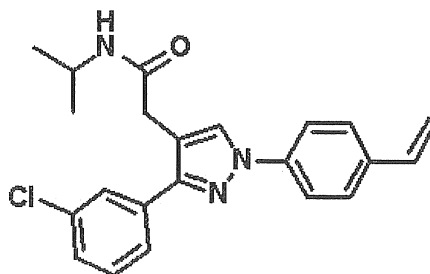
Ví dụ tham khảo P-C17: Điều chế 2-[1-(4-bromophenyl)-3-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,4g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C16, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

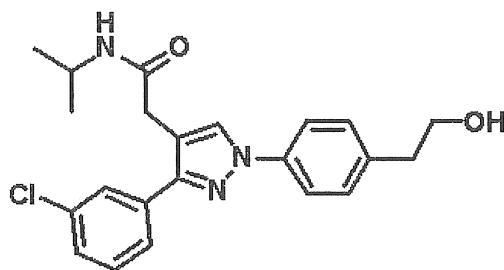
Ví dụ tham khảo P-C18: Điều chế 2-[3-(3-clophenyl)-1-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,6g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C17, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,4g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

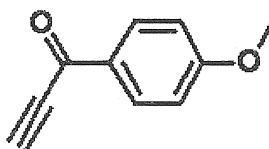
Ví dụ tham khảo P-C19: Điều chế 2-{3-(3-clophenyl)-1-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C18, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1g là sản phẩm vô định hình màu nâu).

MS (ESI dương) m/z: 420 ($[M+Na]^+$).

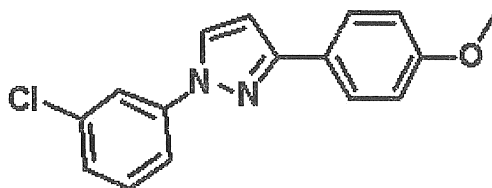
Ví dụ tham khảo P-C20: Điều chế 1-(4-metoxiphenyl)prop-2-yn-1-on



Dung dịch $CHCl_3$ (160ml) chứa 1-(4-metoxiphenyl)prop-2-yn-1-ol (12g), mangan dioxit (85g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc nhờ Celite (nhãn hiệu đã được đăng ký) và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; sau đó, cặn thu được được rửa bằng n-hexan trong điều kiện khuấy để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,8g là chất rắn màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 161 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C21: Điều chế 1-(3-clophenyl)-3-(4-metoxiphenyl)-1H-pyrazol

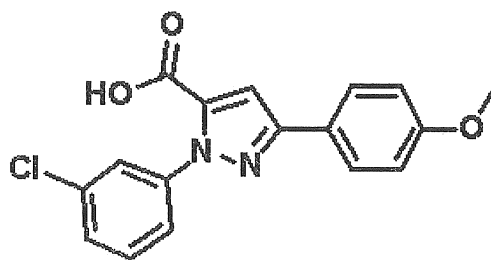


Huyền phù MeOH (120ml) chứa hợp chất có công thức (3,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C19 và (3-clophenyl)hydrazin hydroclorua (3,4g), axit clohydric

đặc (1,8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 26 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 2 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, EtOAc được bổ sung vào cạn thu được và hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; sau đó, cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 50g; pha động: n-Hexan/EtOAc = 100/0 - 85/15; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 285 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

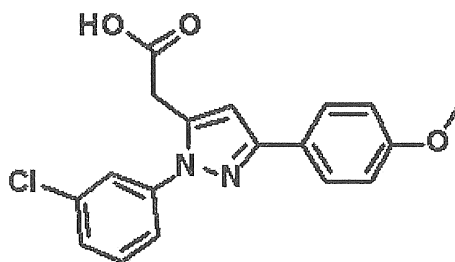
Ví dụ tham khảo P-C22: Điều chế axit 1-(3-clophenyl)-3-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic



Dung dịch THF (40ml) chứa diisopropylamin (870mg) được bổ sung từng giọt 2,6M n-BuLi (3,3ml) trong hexan trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến -60°C, dung dịch THF (10ml) chứa hợp chất có công thức (2,2g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C21 được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp của đá khô với Et_2O được bổ sung từng giọt hỗn hợp phản ứng này nhờ ống thông và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung nước và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, chiết bằng dung dịch NaOH 1M. Lớp nước thu được được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng axit clohydric 1M và chiết bằng EtOAc. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

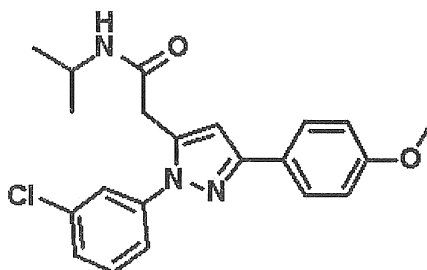
Ví dụ tham khảo P-C23: Điều chế axit [1-(3-clophenyl)-3-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]acetic



Dung dịch CHCl_3 (45ml) chứa hợp chất có công thức (1,5g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C22 được bổ sung oxalyl clorua (0,78ml) và DMF (một giọt) trong bể nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp lỏng THF/MeCN (1/1; thể tích/thể tích, 45ml) được bổ sung vào cặn thu được và ở 0°C , TMSCH_2N_2 (2 mol/L dung dịch Et_2O , 4,5ml) cũng được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Sau khi cô hỗn hợp được khuấy, hỗn hợp lỏng 1,4-dioxan/nước (1/1; thể tích/thể tích, 45ml) được bổ sung vào và sau khi bổ sung bạc axetat (230mg), hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong một giờ. Sau khi cô hỗn hợp được khuấy, dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng này nhờ Celite (nhãn hiệu đã được đăng ký), nước lọc được pha loãng bằng EtOAc được bổ sung; sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

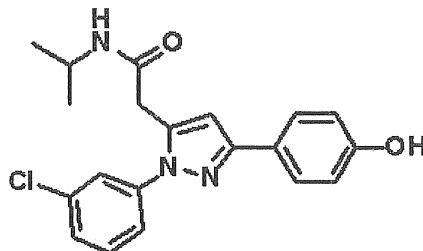
Ví dụ tham khảo P-C24: Điều chế 2-[1-(3-clophenyl)-3-(4-metoxypheyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,6g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C23, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (780mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 384([M+H]⁺).

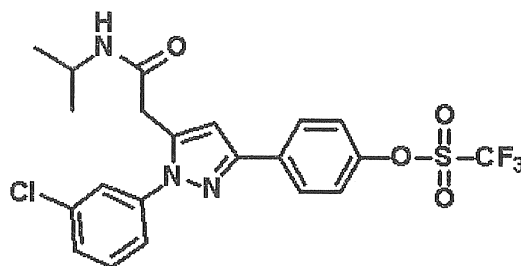
Ví dụ tham khảo P-C25: Điều chế 2-[1-(3-clophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (780mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C24, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A27 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (750mg là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 370 ([M+H]⁺).

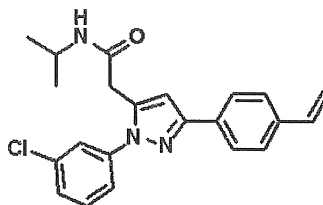
Ví dụ tham khảo P-C26: Điều chế 4-{1-(3-clophenyl)-5-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}phenyl triflometansulfonat



Bắt đầu từ hợp chất (750mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C25, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (270mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 502 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-C27: Điều chế 2-[1-(3-clophenyl)-3-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

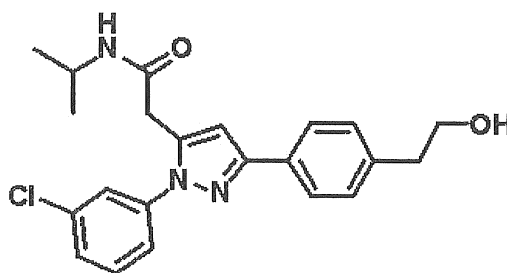


Bắt đầu từ hợp chất (270mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C26, quy trình

giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (75mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 380 ($[M+H]^+$).

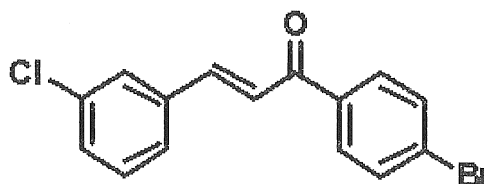
Ví dụ tham khảo P-C28: Điều chế 2-{1-(3-clophenyl)-3-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1H-pyrazol-5-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (75mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C27, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (79mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 398 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C29: Điều chế (2E)-1-(4-bromophenyl)-3-(3-clophenyl)prop-2-en-1-on

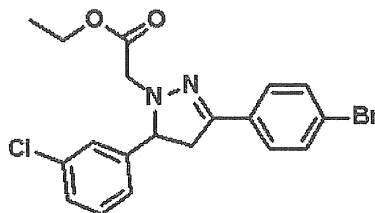


Dung dịch MeOH (125ml) chứa 3-clobenzaldehyt (3,0g) và 1-(4-bromophenyl)etanon (4,5g), natri metoxit (1,2g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Axit clohydric loãng (0,5M, 125ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,8g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 321 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C30: Điều chế etyl [3-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]axetat

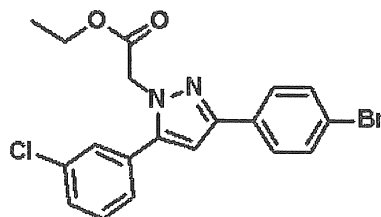
23179



Dung dịch EtOH (70ml) chứa hợp chất có công thức (4,4g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C29 và ethyl 2-hydrazinyl axetat hydroclorua (2,2g) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, nó được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 2 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, EtOAc được bổ sung vào cặn thu được và hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7g là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 421 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

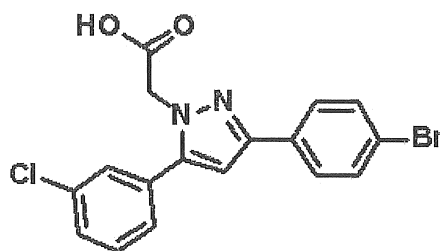
Ví dụ tham khảo P-C31: Điều chế ethyl [3-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat



Dung dịch toluen (130ml) chứa hợp chất có công thức (5,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C30 được bổ sung 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon (5,2g) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong một giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng này, nước lọc được pha loãng bằng EtOAc được bổ sung và rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; sau đó, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel theo từng giai đoạn (SNAP Cartridge KP-NH; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích, và SNAP Cartridge HP-Sil 50 g; pha động: n-Hexan/EtOAc = 80/20 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,6g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 419 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

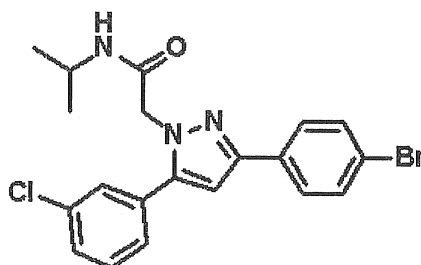
Ví dụ tham khảo P-C32: Điều chế axit [3-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetic



Dung dịch THF (40ml) chứa hợp chất có công thức (3,6g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C31, dung dịch NaOH (2,5M, 8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Axit clohydric (2,0M) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH=4 và chiết bằng EtOAc. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,3g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C33: Điều chế 2-[3-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

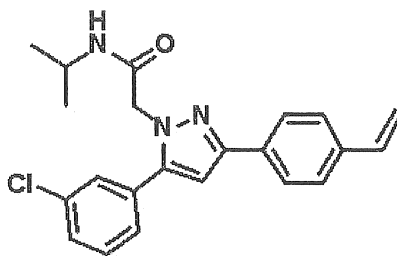


Bắt đầu từ hợp chất (3,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C32, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,1g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C34: Điều chế 2-[5-(3-clophenyl)-3-(4-etenylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

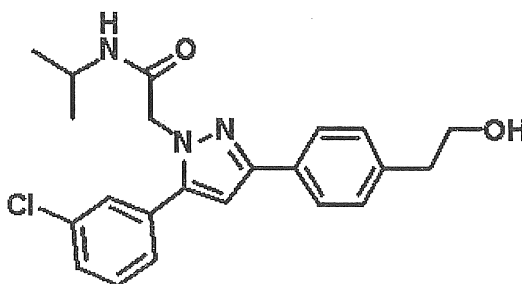
23179



Bắt đầu từ hợp chất (3,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C33, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 380 ($[M+H]^+$).

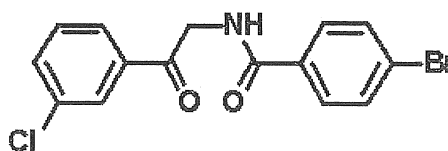
Ví dụ tham khảo P-C35: Điều chế 2-{5-(3-clophenyl)-3-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C34, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,4g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 398 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C36: Điều chế 4-bromo-N-[2-(3-clophenyl)-2-oxoetyl]benzamid

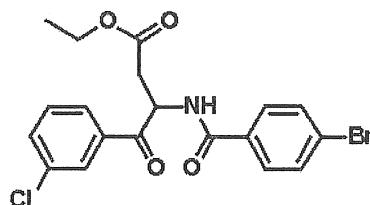


Dung dịch CHCl_3 (24ml) chứa 2-amino-1-(3-clophenyl)etanon hydroclorua (2,0g) được bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa (48ml) và 4-bromobenzoyl clorua (3,2g) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Lốp hữu cơ được tách và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,2g là chất

rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 352 ($[M+H]^+$).

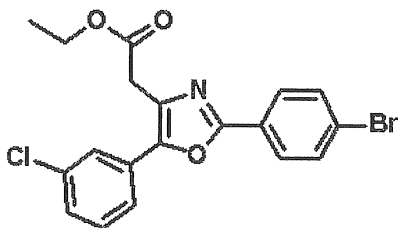
Ví dụ tham khảo P-C37: Điều chế ethyl 3-[(4-bromobenzoyl)amino]-4-(3-clophenyl)-4-oxobutanoat



Dung dịch DMF (10ml) chứa hợp chất có công thức (1,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C36 được bổ sung natri hydrua (160mg) vào ở -50°C và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút; sau đó, ethyl este của axit 2-bromoaxetic (0,39ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Sau khi bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, nó được pha loãng bằng EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách và sau đó rửa bằng nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel theo từng giai đoạn (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc/ CHCl_3 = 80/20/3 - 70/30/3; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (460mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 438 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C38: Điều chế ethyl [2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-oxazol-4-yl]axetat

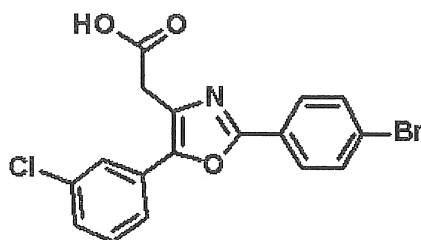


Dung dịch DMF (10ml) chứa hợp chất có công thức (460mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C37 được bổ sung phospho oxyclorea (0,39ml) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào hỗn hợp của EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và sau đó rửa

bằng nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (441mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 420 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

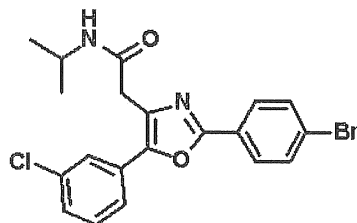
Ví dụ tham khảo P-C39: Điều chế axit [2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-oxazol-4-yl]axetic



Bắt đầu từ hợp chất (3,2g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C38, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C32 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,0g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C40: Điều chế 2-[2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-oxazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

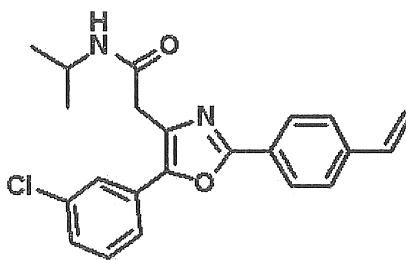


Bắt đầu từ hợp chất (3,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C39, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z : 433 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C41: Điều chế 2-[5-(3-clophenyl)-2-(4-etenylphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

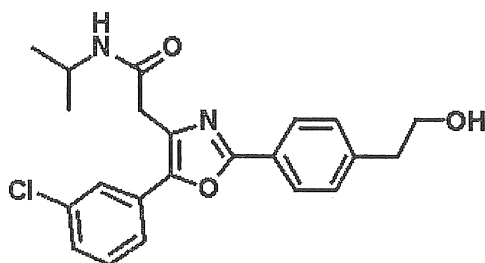
23179



Bắt đầu từ hợp chất (2,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C40, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 381 ($[M+H]^+$).

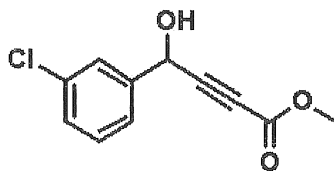
Ví dụ tham khảo P-C42: Điều chế 2-{5-(3-clophenyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C41, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 399 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C43: Điều chế methyl 4-(3-clophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat

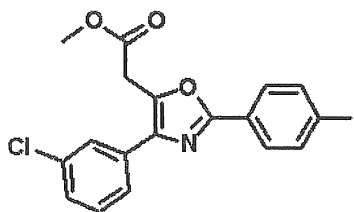


Dung dịch THF (100ml) chứa methyl propargylat (3,6g), n-BuLi (2,7M, 16ml) được bổ sung vào ở -78°C và sau khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, dung dịch THF (20ml) chứa 3-clobenzaldehyt (4,0g) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi khuấy 1 giờ, axit axetic (20ml) được bổ sung vào và sau đó hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước. Sau khi chiết lớp nước bằng EtOAc, lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng

dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,6g là dầu màu đỏ nhạt).

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ (ppm) ; 2,43 - 2,52 (1 H, m) 3,79 (3 H, s) 5,55 (1 H, d, $J=6,4$ Hz) 7,29 - 7,35 (2 H, m) 7,36 - 7,42 (1 H, m) 7,47 - 7,57 (1 H, m).

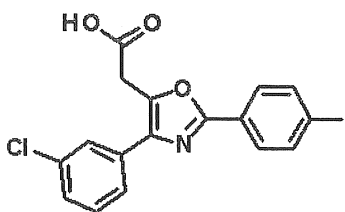
Ví dụ tham khảo P-C44: Điều chế methyl [4-(3-clophenyl)-2-(4-iodophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]axetat



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (4,4g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C43 và 4-iodobenzonitrile (4,5g) được bổ sung axit sulfuric đặc (2,1ml) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi bổ sung CHCl_3 vào hỗn hợp phản ứng, nó được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 95/5 - 80/20; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3g là dầu màu đỏ nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C45: Điều chế axit [4-(3-clophenyl)-2-(4-iodophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]axetic

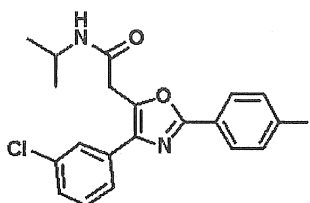


Bắt đầu từ hợp chất (3,5g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C44, quy trình

giống như trong ví dụ tham khảo P-C32 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,3g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 440 ($[M+H]^+$).

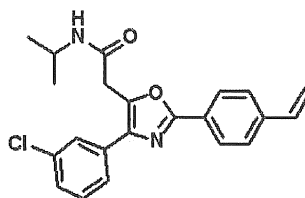
Ví dụ tham khảo P-C46: Điều chế 3-clophenyl)-2-(4-iodophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (3,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C45, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,1g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 481 ($[M+H]^+$).

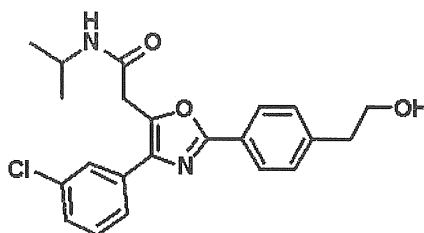
Ví dụ tham khảo P-C47: Điều chế 2-[4-(3-clophenyl)-2-(4-etenylphenyl)-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (3,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C46, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 381 ($[M+H]^+$).

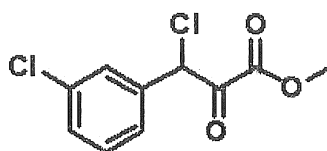
Ví dụ tham khảo P-C48: Điều chế 2-{4-(3-clophenyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1,3-oxazol-5-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,6g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C47, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,7g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 399 ($[M+H]^+$).

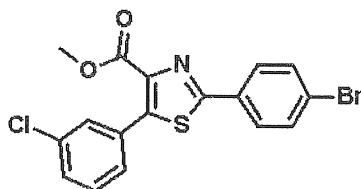
Ví dụ tham khảo P-C49: Điều chế methyl 3-clo3-(3-clophenyl)-2-oxopropanoat



Dung dịch tert-butyl methyl ete (70ml) chứa 3-clobenzaldehyt (10g) và methyl 3,3-diclo-2-oxopropanoat (9,6ml) được bổ sung natri metoxit (4,8g) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 17 giờ. Sau khi bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, nó được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18g là dầu màu nâu).

MS (ESI âm) m/z: 245 ($[M-H]^-$).

Ví dụ tham khảo P-C50: Điều chế methyl 2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

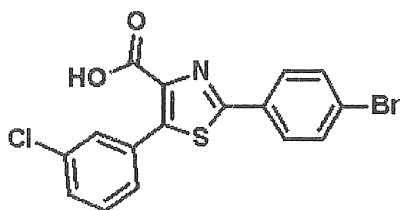


Dung dịch MeOH (150ml) chứa hợp chất có công thức (7,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C49 được bổ sung 4-bromobenzothioamit (6,1g) vào và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,9g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C51: Điều chế axit 2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

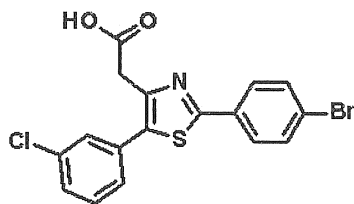
23179



Bắt đầu từ hợp chất (4,9g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C50, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C32 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,7g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 394 ($[M+H]^+$).

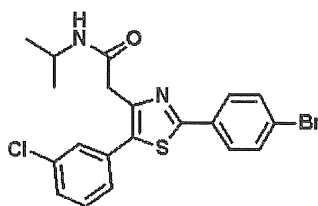
Ví dụ tham khảo P-C52: Điều chế axit [2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]axetic



Bắt đầu từ hợp chất (210mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C51, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C23 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (220mg là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C53: Điều chế 2-[2-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

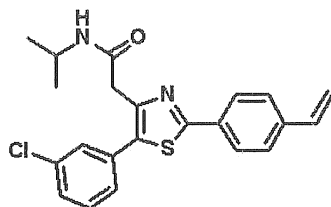


Bắt đầu từ hợp chất (220mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C52, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (85mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 449 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C54: Điều chế 2-[5-(3-clophenyl)-2-(4-etenylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

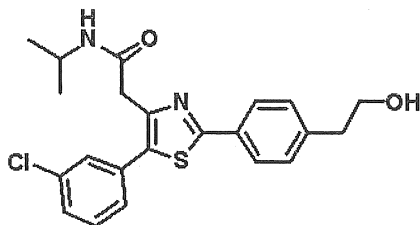
23179



Bắt đầu từ hợp chất (1,9g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C53, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (820mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 397 ($[M+H]^+$).

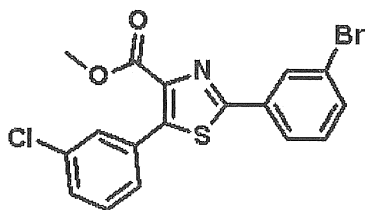
Ví dụ tham khảo P-C55: Điều chế 2-{5-(3-clophenyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-1,3-thiazol-4-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (820mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C54, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (830mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 415 ($[M+H]^+$).

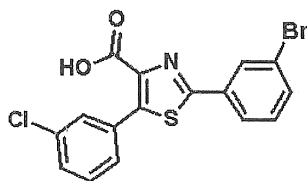
Ví dụ tham khảo P-C56: Điều chế metyl 2-(3-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)thiazol-4-carboxylat



Bắt đầu từ hợp chất (7,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C49 và 3-bromobenzothioamit (4,9g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C50 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,1g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

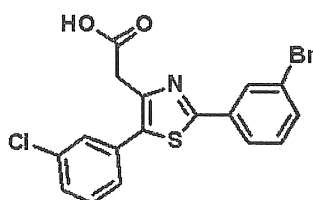
Ví dụ tham khảo P-C57: Điều chế axit 2-(3-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)thiazol-4-carboxylic



Bắt đầu từ hợp chất (4,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C56, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C32 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,9g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 394 ($[M+H]^+$).

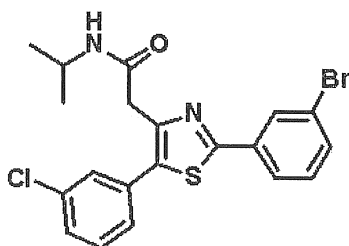
Ví dụ tham khảo P-C58: Điều chế axit 2-(2-(3-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)thiazol-4-yl)axetic



Bắt đầu từ hợp chất (3,9g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C57, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C23 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,1g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 408 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C59: Điều chế 2-(2-(3-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)thiazol-4-yl)-N-isopropylaxetamit

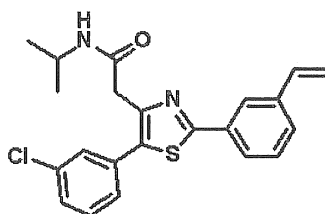


Bắt đầu từ hợp chất (4,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C58, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 449 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C60: Điều chế 2-(5-(3-clophenyl)-2-(3-

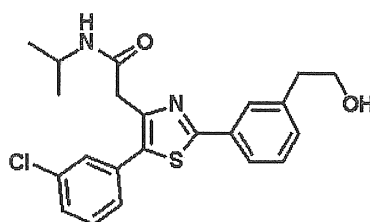
vinylphenyl)thiazol-4-yl)-N-isopropylaxetamit



Bắt đầu từ hợp chất (2,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C59, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (650mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 397 ($[M+H]^+$).

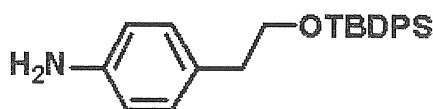
Ví dụ tham khảo P-C61: Điều chế 2-(5-(3-clophenyl)-2-(3-(2-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-yl)-N-isopropylaxetamit



Bắt đầu từ hợp chất (650mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C60, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (660mg là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 415 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C62: Điều chế 4-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}etyl)anilin

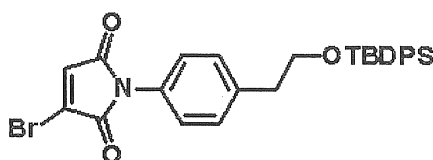


Dung dịch DMF (15ml) chứa 2-(4-aminophenyl)etanol (1,0g) và iPr₂NEt (1,5ml) được bổ sung tert-butyl(clo)diphenylsilan (2,1ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau khi bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-

Hexan/EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1g là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 376 ($[M+H]^+$).

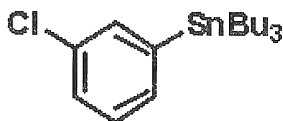
Ví dụ tham khảo P-C63: Điều chế 3-bromo-1-[4-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)phenyl]-1H-pyrol-2,5-dion



Dung dịch axit axetic (45ml) chứa hợp chất có công thức (5,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C62 được bổ sung 3-bromofuran-2,5-dion (2,6g) vào và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 95/5 - 85/15; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,5g là dầu màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 534, 536 ($[M+H]^+$).

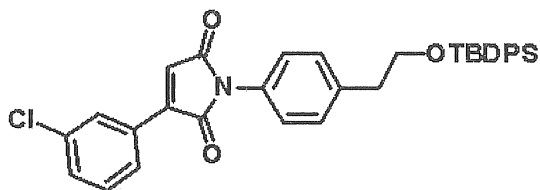
Ví dụ tham khảo P-C64: Điều chế tributyl(3-clophenyl)stanan



Dung dịch THF (0,5M, 30ml) chứa (3-clophenyl)magne bromua được bổ sung tributyl thiếc clorua (4,3ml) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được tách. Sau khi làm khô lớp hữu cơ thu được bằng $MgSO_4$, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,6g là dầu không màu).

1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ (ppm) ;0,82 - 0,92 (34 H, m), 0,97 - 1,13 (24 H, m), 1,32 (24 H, dq, $J=14,7, 7,4$ Hz), 1,43 - 1,63 (27 H, m), 7,20 - 7,27 (12 H, m), 7,28 - 7,32 (3 H, m), 7,39 (3 H, d, $J=2,1$ Hz)

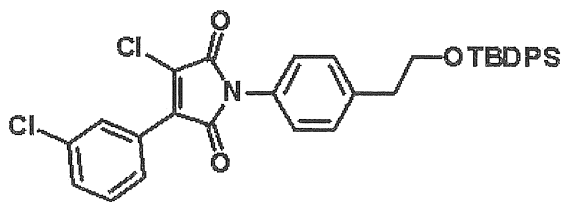
Ví dụ tham khảo P-C65: Điều chế 1-[4-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)phenyl]-3-(3-clophenyl)-1H-pyrol-2,5-dion



Dung dịch dioxan (18ml) chứa hợp chất có công thức (2,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C63 và hợp chất có công thức (2,3g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C64 được bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (430mg) vào và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 17 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng này nhờ Celite (nhãn hiệu đã được đăng ký), nước lọc được pha loãng bằng tEtOAc được bổ sung; sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,0g là dầu màu đỏ nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 588 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

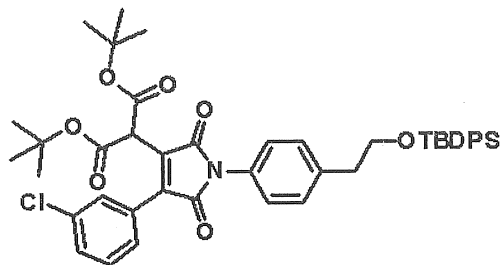
Ví dụ tham khảo P-C66: Điều chế 1-[4-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)phenyl]-3-clo-4-(3-clophenyl)-1H-pyrol-2,5-dion



Dung dịch thionyl clorua (8,0ml) chứa hợp chất có công thức (900mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C65 được bổ sung pyridin (0,26ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong một giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, toluen được bổ sung vào và chất không hòa tan được lọc hết, với nước lọc thu được được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 80/20; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (630mg là sản phẩm vô định hình màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 622 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

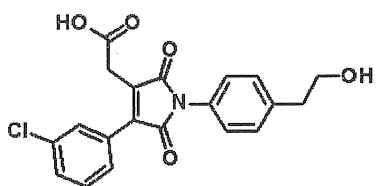
Ví dụ tham khảo P-C67: Điều chế di-tert-butyl {1-[4-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}etyl)phenyl]-4-(3-clophenyl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}propandioat



Dung dịch THF (5,0ml) chứa di-tert-butyl malonat (480mg) được bổ sung natri hydrua (88mg) vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút; sau đó, dung dịch THF solution (5,0ml) chứa hợp chất có công thức (630mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C66 được bổ sung vào từng giọt. Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, CHCl_3 và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng MgSO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: n-Hexan/EtOAc = 90/10 - 80/20; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (770mg là dầu màu vàng).

MS (ESI âm) m/z: 778([M-H]⁻).

Ví dụ tham khảo P-C68: Điều chế axit {4-(3-clophenyl)-1-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}axetic

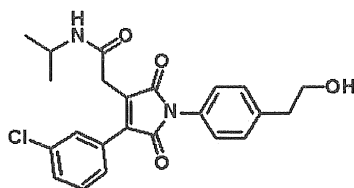


Dung dịch CHCl_3 (4,50ml) chứa hợp chất có công thức (669mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C67, axit trifloaxetic (4,50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là sản phẩm thô (535mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 386 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-C69: Điều chế 2-{4-(3-clophenyl)-1-[4-(2-

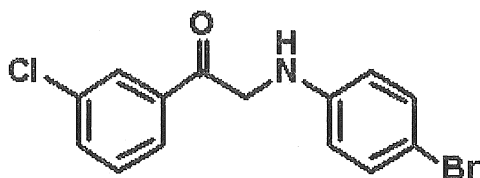
hydroxyethyl)phenyl]-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (49mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C68, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-C09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16mg là dầu màu vàng).

MS (ESI dương) m/z: 427([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-C70: Điều chế 2-[(4-bromophenyl)amino]-1-(3-clophenyl)etanon

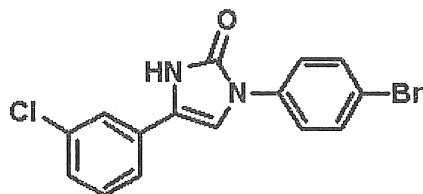


Huyền phù MeCN (30ml) chứa 3-clophenaxyl bromua (3,0g), 4-bromoanilin (2,2g) và NaHCO₃ (1,1g) được khuấy đầu tiên ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, sau đó ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 4 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, nước và EtOAc được bổ sung vào để tách pha, sau đó rửa bằng nước muối. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được bổ sung n-Hexan vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong một giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,5g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 324, 326 ([M+H]⁺).

Ví dụ tham khảo P-C71: Điều chế 1-(4-bromophenyl)-4-(3-clophenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on

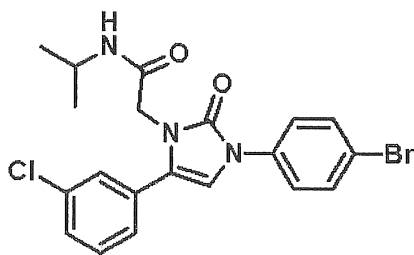
23179



Hợp chất có công thức (4,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C70 và kali xyanua (17g) được bổ sung axit axetic (115ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 2 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, nước được bổ sung vào và chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,8g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 351 ($[M+H]^+$).

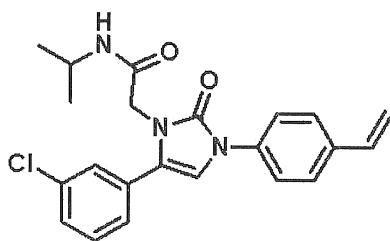
Ví dụ tham khảo P-C72: Điều chế 2-[3-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C71, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,7g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 448, 450 ($[M+H]^+$).

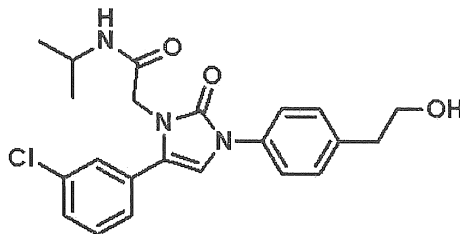
Ví dụ tham khảo P-C73: Điều chế 2-[5-(3-chlorophenyl)-3-(4-etenylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C72, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,69g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 396 ($[M+H]^+$).

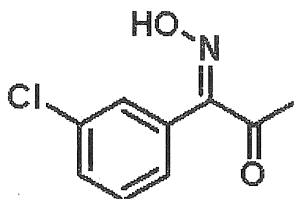
Ví dụ tham khảo P-C74: Điều chế 2-{5-(3-clophenyl)-3-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (0,69g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C73, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,24g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 414 ($[M+H]^+$).

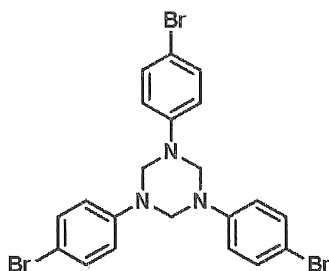
Ví dụ tham khảo P-C75: Điều chế (1E)-1-(3-clophenyl)-1-(hydroxyimino)propan-2-on



Dung dịch chứa 3-clophenylaxeton (5,0g) trong EtOH (100ml) được bổ sung dung dịch 20% natri etoxit-EtOH (14ml) vào và trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, isoamyl nitrit (5,9ml) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Dietyl ete và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tách pha. Sau khi điều chỉnh lớp nước đến độ pH=3 bằng dung dịch axit clohydric 1M, chiết bằng EtOAc, sau đó rửa bằng nước muối. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SNAP Cartridge KP-NH 55 g; pha động: $CHCl_3/MeOH = 100/0 - 95/5$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,2g là chất rắn không màu).

MS (ESI âm) m/z: 196 ($[M-H]^-$).

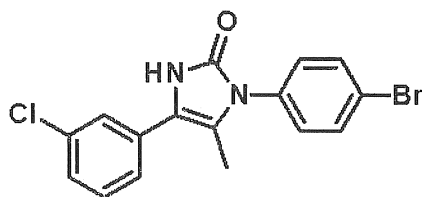
Ví dụ tham khảo P-C76: Điều chế 1,3,5-tris(4-bromophenyl)-1,3,5-triazinan



4-bromoanilin (5,0g) và paraformaldehyt (1,2g) được bổ sung toluen (50ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 110°C trong 2 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, nó được cô dưới áp suất giảm. Sau khi bổ sung EtOAc và gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được để nguội và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,8g là chất rắn không màu). Nước cái được cô dưới áp suất giảm và sau khi bổ sung dung môi hỗn hợp hexan/EtOAc (6/1; thể tích/thể tích), hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 30 phút; sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,2g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 550, 552 ($[M+H]^+$).

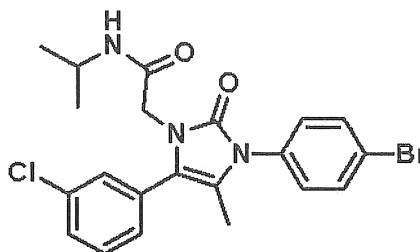
Ví dụ tham khảo P-C77: Điều chế 1-(4-bromophenyl)-4-(3-chlorophenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on



Hợp chất có công thức (2,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C75 cũng như hợp chất có công thức (1,9g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C76 được bổ sung EtOH (60ml) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 16 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và EtOH (15ml) được bổ sung vào, sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 30 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng EtOH lạnh, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,4g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 363 ($[M+H]^+$).

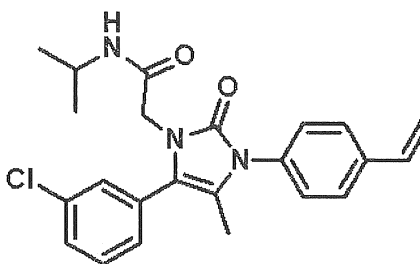
Ví dụ tham khảo P-C78: Điều chế 2-[3-(4-bromophenyl)-5-(3-clophenyl)-4-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (0,70g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C77, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,94g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 462, 464 ($[M+H]^+$).

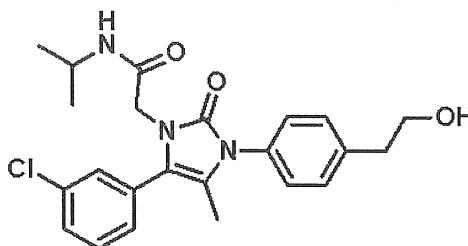
Ví dụ tham khảo P-C79: Điều chế 2-[5-(3-clophenyl)-3-(4-etenylphenyl)-4-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (0,42g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C78, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,29g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 410 ($[M+H]^+$).

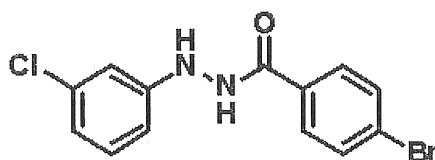
Ví dụ tham khảo P-C80: Điều chế 2-{5-(3-clophenyl)-3-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-4-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (0,29g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C79, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,11g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 428 ($[M+H]^+$).

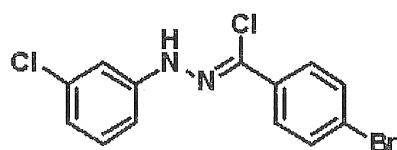
Ví dụ tham khảo P-C81: Điều chế 4-bromo-N'-(3-clophenyl)benzohydrazit



Dung dịch CHCl_3 (80ml) chứa (3-clophenyl)hydrazin hydroclorua (5,0g) và Et_3N (8,6ml) được bổ sung huyền phù CHCl_3 (40ml) chứa 4-bromobenzoyl clorua (6,1g) vào dưới bể nước đá và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước (100ml) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (30ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá và sau khi tách lớp hữu cơ, lớp nước được chiết hai lần bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được thu gom và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được rửa bằng IPE (80ml) kết hợp với khuấy và được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,3g là chất rắn màu hồng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 327 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-C82: Điều chế 4-bromo-N-(3-clophenyl)benzencarbohydrazonoyl clorua

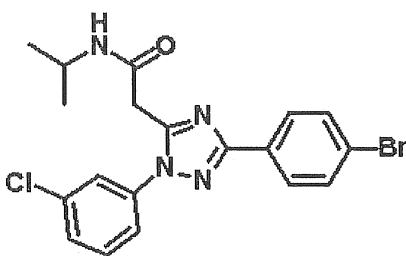


Huyền phù MeCN (40ml) chứa hợp chất có công thức (2,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C81 được bổ sung triphenylphosphin (1,9g) và cacbon tetraclohua (1,1g) vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 40°C , hỗn hợp này được để nguội và sau khi bổ sung triphenylphosphin (1,6g) và cacbon tetraclohua (0,6ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 50g;

pha động: n-Hexan/EtOAc = 95/5 - 80/20; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,9g là chất rắn không màu).

MS (ESI âm) m/z: 341, 343 ([M-H]⁻).

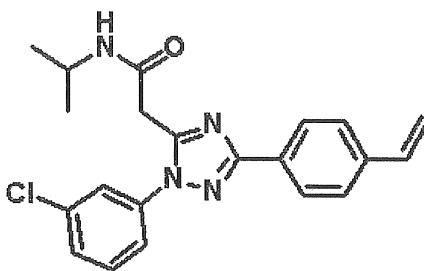
Ví dụ tham khảo P-C83: Điều chế 2-[3-(4-bromophenyl)-1-(3-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Huyền phù MeCN (55ml) chứa hợp chất có công thức (1,1g) thu được trong ví dụ tham khảo P-C82 được bổ sung Et₃N (1,1ml) và 3-amino-N-(propan-2-yl)propanamit hydroclorua (0,64g) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và sau khi bổ sung MeCN (50ml) và bạc cacbonat (1,3g) vào cạn thu được, hỗn hợp này được khuấy kết hợp với chấn ánh sáng, đầu tiên ở 50°C trong 4 giờ, sau đó ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, bạc cacbonat (0,44g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm; sau đó, cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 25g; pha động: n-Hexan/EtOAc = 88/12 - 0/100; thể tích/thể tích và hợp chất thu được được rửa bằng IPE; chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (990mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 433 ([M+H]⁺).

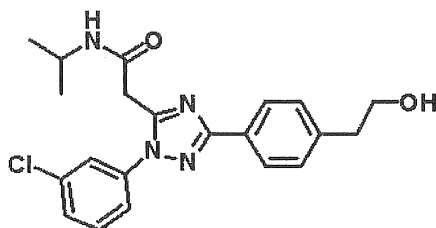
Ví dụ tham khảo P-C84: Điều chế 2-[1-(3-clophenyl)-3-(4-etenylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (282mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C83, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 381 ($[M+H]^+$).

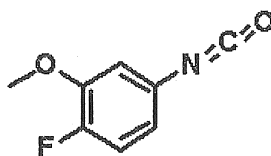
Ví dụ tham khảo P-C85: Điều chế 2-{1-(3-clophenyl)-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (65mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-C84, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-A04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57mg là chất rắn không màu).

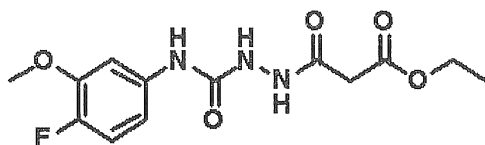
MS (ESI dương) m/z: 399 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-D01: Điều chế 1-flu-4-isoxyanato-2-metoxybenzen



Dung dịch toluen (60ml) chứa 4-flu-3-metoxyanilin (3,0g), triphosgen (4,5g) được bổ sung vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là sản phẩm thô (dầu màu tím đậm).

Ví dụ tham khảo P-D02: Điều chế etyl 3-{2-[(4-flu-3-metoxyphenyl)carbamoyl]hydrazinyl}-3-oxopropanoat

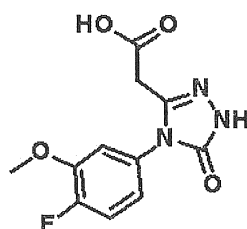


Dung dịch THF (80ml) chứa etyl 3- hydrazinyl-3-oxopropanoat (3,2g) được bổ sung sản phẩm thô (3,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D01 vào trong điều

kiện làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 100g; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 - 80/20$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8g là chất rắn màu tím nhạt).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1,12 - 1,22 (3 H, m) 3,27 - 3,32 (4 H, m) 3,75 (3 H, s) 4,02 - 4,14 (2 H, m) 6,82 - 6,95 (1 H, m) 7,05 (1 H, dd, $J=11,4, 8,9$ Hz) 7,30 (1 H, dd, $J=8,1, 2,3$ Hz) 8,22 (1 H, br. s.) 8,64 (1 H, br. s.) 9,87 (1 H, br. s.)

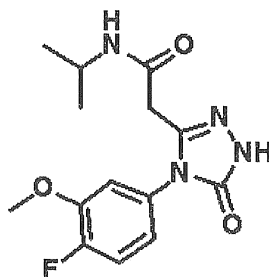
Ví dụ tham khảo P-D03: Điều chế axit [4-(4-flo3-metoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetic



Dung dịch nước NaOH 3,0M (30ml) chứa hợp chất có công thức (3,7g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D02 được khuấy ở 120°C trong 3 ngày. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, axit clohydric đặc được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH = 1 và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong một giờ. Chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,9g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z : 268 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ tham khảo P-D04: Điều chế 2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

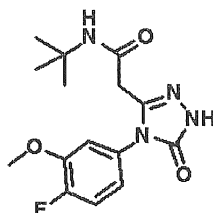


Huyền phù DMF (8ml) chứa hợp chất có công thức (800mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D03, HOBt· H_2O (590mg) và EDC·HCl (740mg) được bổ sung vào ở

hiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Sau khi bổ sung isopropylamin (0,60ml) vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, nước và CHCl_3 được bổ sung vào trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được lọc bằng thiết bị tách pha và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 25g; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 - 85/15$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (400mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

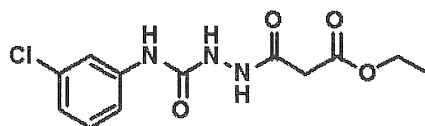
Ví dụ tham khảo P-D05: Điều chế N-tert-butyl-2-[4-(4-flu-3-metoxyphe-nyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (100mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D03, tert-butylamin (0,08ml), HATU (210mg), iPr_2NEt (0,13ml) và THF (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa (20ml) và CHCl_3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để tách pha; sau đó, lớp nước được chiết bằng CHCl_3 (20 mL x 3 lần). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 và sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-Sil; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 99/1/0,1 - 95/5/0,5$; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65mg là sản phẩm vô định hình màu tím nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 323 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

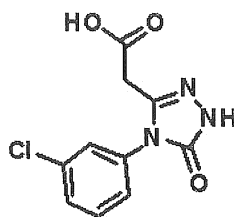
Ví dụ tham khảo P-D06: Điều chế ethyl 3-{2-[(3-chlophenyl)carbamoyl]hydrazinyl}-3-oxopropanoat



Bắt đầu từ 1-clo-3-isoxyanatobenzen (5,0ml) và etyl 3- hydrazinyl-3-oxopropanoat (6,0g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12g là chất rắn màu nâu nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 300 ($[M+H]^+$).

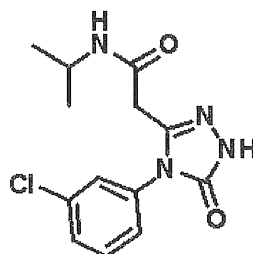
Ví dụ tham khảo P-D07: Điều chế axit [4-(3-clophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetic



Bắt đầu từ hợp chất (3,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D06, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 254($[M+H]^+$).

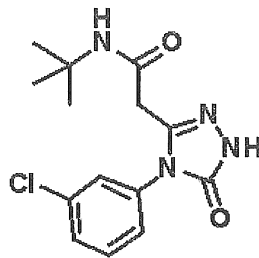
Ví dụ tham khảo P-D08: Điều chế 2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D07, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (960mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 295 ($[M+H]^+$).

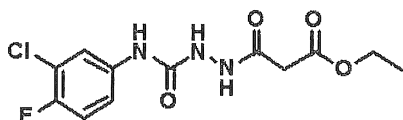
Ví dụ tham khảo P-D09: Điều chế N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (400mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D07, tert-butylamin (0,26ml), HATU (900mg), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,81ml) và DMF (10ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Sau khi bổ sung axit clohydric 1M (40ml) và EtOAc (20ml) để tách pha, lớp nước được chiết bằng EtOAc (20 mL x 5 lần). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng axit clohydric 1M (30ml), nước (30ml) và nước muối, sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 25g; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 - 90/10$; thể tích/thể tích) và chất rắn thu được được rửa bằng hỗn hợp dung môi của EtOAc và n-Hexan ($\text{EtOAc}/\text{n-Hexan} = 1/1$; thể tích/thể tích) kết hợp với khuấy và được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (310mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

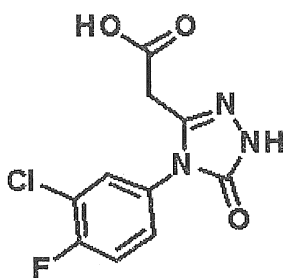
Ví dụ tham khảo P-D10: Điều chế ethyl 3-{2-[(3-clo-4-flophenyl)carbamoyl]hydrazinyl}-3-oxopropanoat



Bắt đầu từ 2-clo-1-flo-4-isoxyanatobenzen (11g) và ethyl 3- hydrazinyl-3-oxopropanoat (9,4g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15g là chất rắn không màu).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) ; 1,16 (3 H, t, $J=7,0$ Hz), 3,26 (2 H, s), 4,07 (2 H, q, $J=7,0$ Hz), 7,17 - 7,46 (2 H, m), 7,63 - 7,84 (1 H, m), 8,39 (1 H, br. s), 8,84 (1 H, br. s), 9,90 (1 H, br. s)

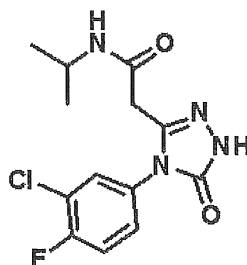
Ví dụ tham khảo P-D11: Điều chế axit [4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetic



Dung dịch nước 3,0M NaOH (14ml) chứa hợp chất có công thức (650mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D10 được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, hỗn hợp này được rửa bằng Et₂O. Lớp nước được bổ sung axit clohydric đặc để điều chỉnh độ pH = 1 và hỗn hợp này sau đó được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (400mg là chất rắn màu cam nhạt).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ;3,60 (2 H, s), 7,36 - 7,45 (1 H, m), 7,56 (1 H, t, J=8,9 Hz), 7,67 (1 H, dd, J=6,6, 2,9 Hz), 11,87 (1 H, s), 12,52 - 12,89 (1 H, m)

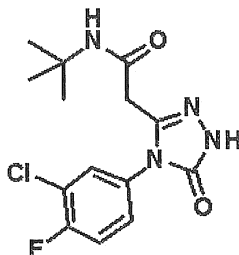
Ví dụ tham khảo P-D12: Điều chế 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (3,0g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D07, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 313 ([M+H]⁺).

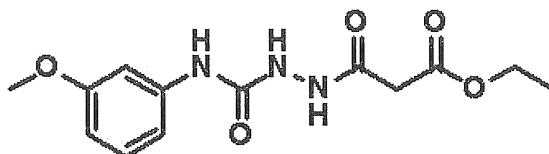
Ví dụ tham khảo P-D13: Điều chế N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (1,8g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D07, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D05 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 327 ($[M+H]^+$).

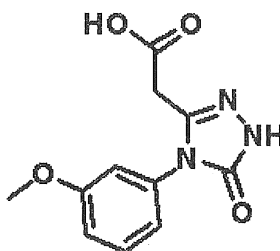
Ví dụ tham khảo P-D14: Điều chế ethyl 3-{2-[(3-methoxyphenyl)carbamoyl]hydrazinyl}-3-oxopropanoat



Bắt đầu từ 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (5,0g) và ethyl 3- hydrazinyl-3-oxopropanoat (4,4g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,5g là sản phẩm vô định hình không màu).

MS (ESI dương) m/z: 296 ($[M+H]^+$).

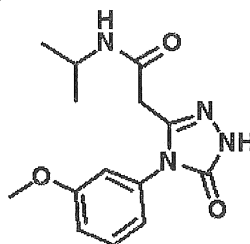
Ví dụ tham khảo P-D15: Điều chế axit [4-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetic



Bắt đầu từ hợp chất (8,4g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D14, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8g là chất rắn màu vàng nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 250 ($[M+H]^+$).

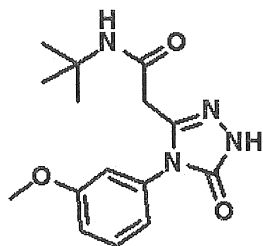
Ví dụ tham khảo P-D16: Điều chế 2-[4-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



Bắt đầu từ hợp chất (800mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D15, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (720mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 291 ($[M+H]^+$).

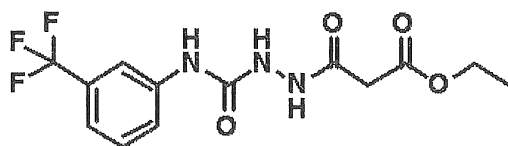
Ví dụ tham khảo P-D17: Điều chế N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (400mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D15, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D09 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (370mg là sản phẩm vô định hình không màu).

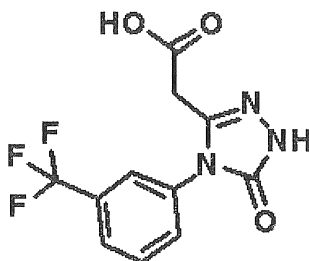
MS (ESI dương) m/z: 305 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-D18: Điều chế etyl 3-oxo-3-(2-{[3-(triflometyl)phenyl]carbamo-nyl}hydrazinyl)propanoat



Bắt đầu từ 1-isoxyanato-3-(triflometyl)benzen (5,0g) và etyl 3-hydrazinyl-3-oxopropanoat (3,9g), quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D02 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,0g là sản phẩm vô định hình không màu).

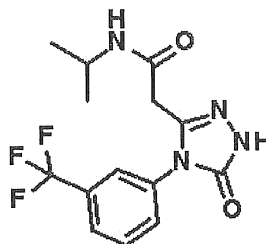
Ví dụ tham khảo P-D19: Điều chế axit {5-oxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}axetic



Bắt đầu từ hợp chất (6,8g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D06, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D03 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5g là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 288 ($[M+H]^+$).

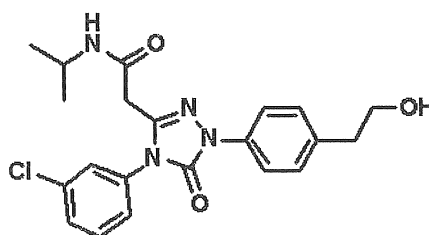
Ví dụ tham khảo P-D20: Điều chế 2-{5-oxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (800mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D07, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D04 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (520mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 329 ($[M+H]^+$).

Ví dụ tham khảo P-D21: Điều chế 2-{4-(3-clophenyl)-1-[4-(2-hydroxyetyl)phenyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-N-(propan-2-yl)axetamit

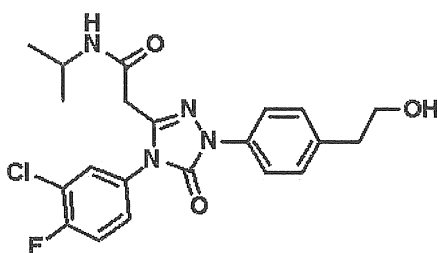


Huyền phù 1,4-dioxan (70ml) chứa hợp chất có công thức (2,8g) thu được trong ví dụ tham khảo P-D08, 2-(4-bromophenyl)etanol (1,4ml), đồng iodua (1,8g), trikali phosphat (4,0g) và trans-N,N'-bismetyl-1,2-xyclohexandiamin (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 4 giờ dưới dòng nitơ. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung dịch amoniac 20% và CHCl₃ được bổ sung vào để tách lớp hữu cơ, với lớp nước sau đó được chiết hai lần bằng CHCl₃. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và dung dịch amoniac 20% và sau đó làm khô bằng MgSO₄; sau đó, chất làm khô được lọc hết và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng

sắc ký cột silicagel (REVELERIS 80g Silica Cartridge; pha động: n-Hexan/ CHCl_3 /MeOH = 50/50/0 - 0/100/0 - 0/90/10; thể tích/thể tích/thể tích). Sản phẩm được tinh chế thô thu được được rửa bằng hỗn hợp dung môi chứa EtOAc và n-Hexan (EtOAc/n-Hexan = 1/1; thể tích/thể tích) kết hợp với khuấy để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5g là chất rắn màu xám nhạt).

MS (ESI dương) m/z: 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

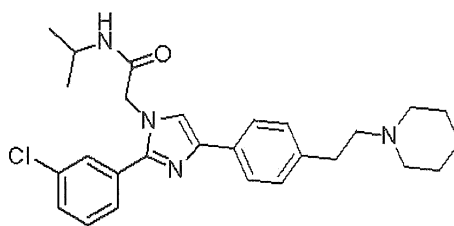
Ví dụ tham khảo P-D22: Điều chế 2-(4-(3-clo-4-flophenyl)-1-(4-(2-hydroxyetyl)phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-isopropylaxetamit



Bắt đầu từ hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D12, quy trình giống như trong ví dụ tham khảo P-D21 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (430mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 433 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ A-01: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Dung dịch CHCl_3 (11ml) chứa hợp chất có công thức (533mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A04, được bổ sung Et_3N (0,28ml) vào và sau khi bổ sung MsCl (0,12ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và nửa giờ. Trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá, nước được bổ sung vào, chiết bằng CHCl_3 , và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng silicagel (OH) sắc ký cột (pha động: CHCl_3 /EtOAc = 70/30; thể tích/thể tích) để tạo ra dạng mesyl (414mg là chất rắn không màu).

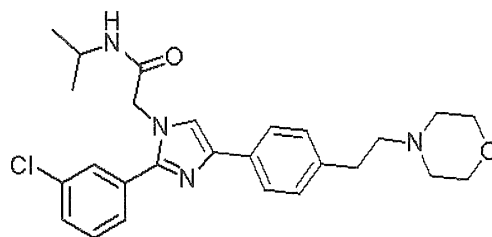
Hỗn hợp của dạng mesyl thu được (102mg), piperidin (0,042ml), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,073ml) và MeCN (2,0ml) được chiếu vi sóng để phản ứng ($100^\circ\text{C} \times 1,5$ giờ). Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (pha động: 0,1% TFA MeCN/ H_2O = 10/90 - 90/10; thể tích/thể tích). Các phân đoạn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng CHCl_3 , và lọc bằng thiết bị tách pha. Dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z : 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,43 - 1,51 (2 H, m), 1,60 - 1,67 (4 H, m), 2,48 (4 H, br. s.), 2,55 - 2,62 (2 H, m), 2,80 - 2,87 (2 H, m), 4,09 - 4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,33 - 5,40 (1 H, m), 7,23 - 7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,74 - 7,78 (2 H, m).

Bắt đầu từ Ví dụ tham khảo P-A04, ví dụ tham khảo P-A08 và ví dụ tham khảo P-A12, quy trình giống như trong ví dụ A-01 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

Ví dụ A-02: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

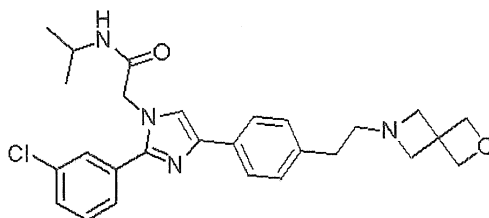


MS (ESI dương) m/z : 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,59 - 2,67 (2 H, m), 2,79 - 2,87 (2 H, m), 3,75 (4 H, br. s.), 4,15 (1 H, dt, $J=7,9, 6,8$ Hz), 4,65 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,24 - 7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,48 (3 H, m), 7,65 - 7,68 (1 H, m), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

Ví dụ A-03: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

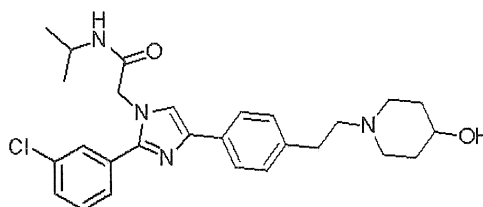
23179



MS (ESI dương) m/z: 479 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,63 - 2,66 (4 H, m), 3,34 (4 H, s), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 4,73 (4 H, s), 5,38 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,20 - 7,23 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 - 7,68 (1 H, m), 7,74 - 7,78 (2 H, m).

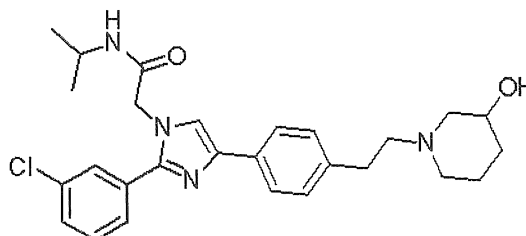
Ví dụ A-04: 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



MS (ESI dương) m/z: 481 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,61 - 1,67 (2 H, m), 1,90 - 1,97 (2 H, m), 2,19 - 2,27 (2 H, m), 2,58 - 2,64 (2 H, m), 2,80 - 2,91 (4 H, m), 3,72 (1 H, br. s.), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,23 - 7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,74 - 7,78 (2 H, m).

Ví dụ A-05: 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-{4-[2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid

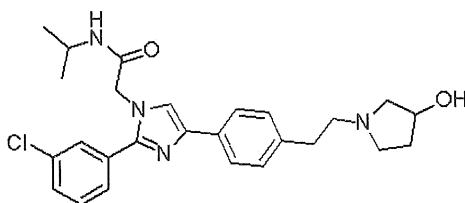


MS (ESI dương) m/z: 481 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,50 - 1,59 (3 H, m), 1,77 - 1,86 (1 H, m), 2,30 - 2,39 (1 H, m), 2,50 - 2,67 (5 H, m), 2,78 - 2,84 (2

H, m), 3,84 (1 H, br. s.), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,22 - 7,25 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 - 7,68 (1 H, m), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

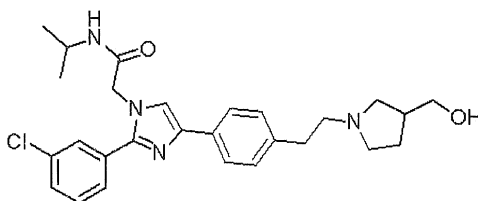
Ví dụ A-06: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 467 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,73 - 1,80 (1 H, m), 2,16 - 2,24 (1 H, m), 2,32 - 2,38 (1 H, m), 2,57 (1 H, dd, $J=10,1, 5,0$ Hz), 2,71 - 2,79 (3 H, m), 2,82 - 2,88 (2 H, m), 2,94 - 2,99 (1 H, m), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,33 - 4,37 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,24 - 7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,65 - 7,68 (1 H, m), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

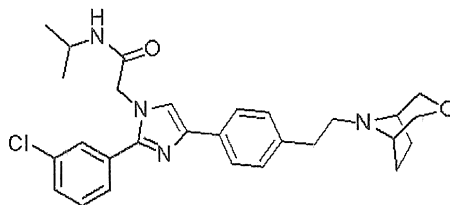
Ví dụ A-07: 2-[2-(3-clophenyl)-4-(4-{2-[3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]etyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 481 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,67 - 1,75 (1 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m), 2,32 - 2,38 (2 H, m), 2,53 - 2,58 (1 H, m), 2,67 - 2,75 (3 H, m), 2,81 - 2,86 (2 H, m), 2,89 - 2,95 (1 H, m), 3,53 (1 H, dd, $J=9,9, 4,8$ Hz), 3,69 (1 H, dd, $J=10,1, 4,1$ Hz), 4,10 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,42 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,23 - 7,26 (2 H, m), 7,27 (1 H, s), 7,38 - 7,46 (3 H, m), 7,65 - 7,67 (1 H, m), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

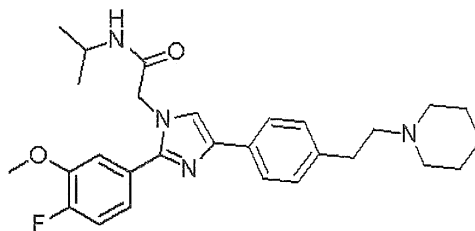
Ví dụ A-08: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 493 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85 - 1,95 (4 H, m), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,10 (2 H, br. s.), 3,53 (2 H, dd, $J=10,3, 1,7$ Hz), 3,74 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,25 - 7,28 (2 H, m), 7,29 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, t, $J=1,7$ Hz), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

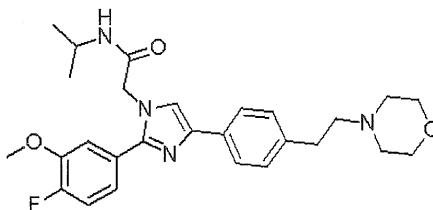
Ví dụ A-09: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 479 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,04 - 1,17 (6 H, m), 1,39 - 1,72 (7 H, m), 2,39 - 2,94 (7 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,07 - 4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,35 - 5,46 (1 H, m), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 7,12 - 7,19 (1 H, m), 7,21 - 7,35 (4 H, m), 7,69 - 7,82 (2 H, m).

Ví dụ A-10: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

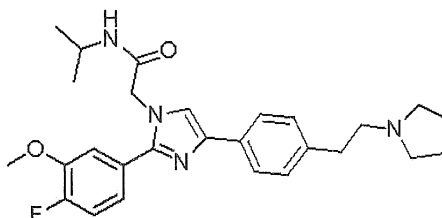


MS (ESI dương) m/z: 481 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,47 - 2,57 (4

H, m), 2,58 - 2,67 (2 H, m), 2,75 - 2,89 (2 H, m), 3,68 - 3,83 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,08 - 4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 7,12 - 7,20 (1 H, m), 7,20 - 7,34 (4 H, m), 7,73 - 7,82 (2 H, m).

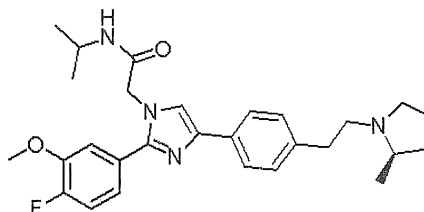
Ví dụ A-11: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 465 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,92 (4 H, br. s.), 2,46 - 3,21 (8 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,07 - 4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,00 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=11,0, 8,3$ Hz), 7,22 - 7,31 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

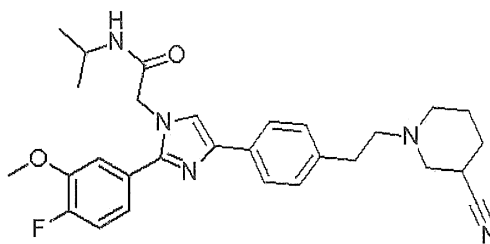
Ví dụ A-12: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-(4-{2-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]etyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 479 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (9 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,45 (1 H, br. s.), 1,66 - 1,87 (2 H, m), 1,89 - 2,00 (1 H, m), 2,13 - 2,25 (1 H, m), 2,27 - 2,40 (2 H, m), 2,79 - 2,94 (2 H, m), 2,98 - 3,10 (1 H, m), 3,19 - 3,32 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,02 - 7,10 (2 H, m), 7,16 (2 H, dd, $J=10,8, 8,5$ Hz), 7,21 - 7,34 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

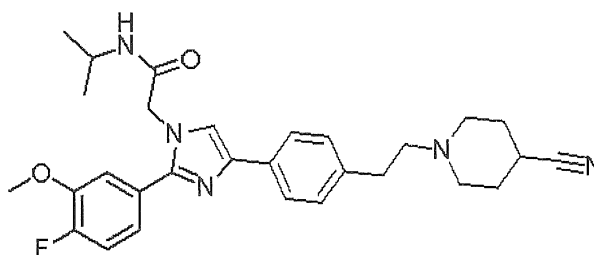
Ví dụ A-13: 2-[4-{4-[2-(3-xyanopiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 504 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,56 - 1,76 (2 H, m), 1,78 - 1,96 (2 H, m), 2,38 (1 H, br. s.), 2,56 (1 H, br. s.), 2,61 - 2,69 (3 H, m), 2,74 - 2,90 (4 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,07 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,8, 8,5$ Hz), 7,22 - 7,33 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

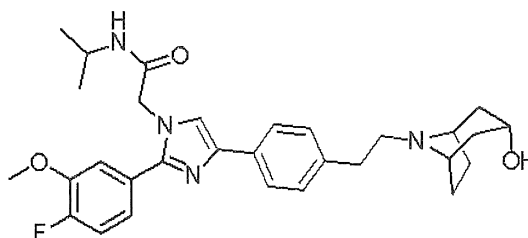
Ví dụ A-14: 2-[4-{4-[2-(4-xyanopiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxypheyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 504 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,9$ Hz), 1,84 - 2,02 (4 H, m), 2,42 (2 H, br. s.), 2,58 - 2,78 (5 H, m), 2,78 - 2,86 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 6,99 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=11,0, 8,3$ Hz), 7,22 - 7,34 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=7,8$ Hz).

Ví dụ A-15: 2-[2-(4-flo-3-metoxypheyl)-4-{4-[2-(3-hydroxy-8-azabixclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

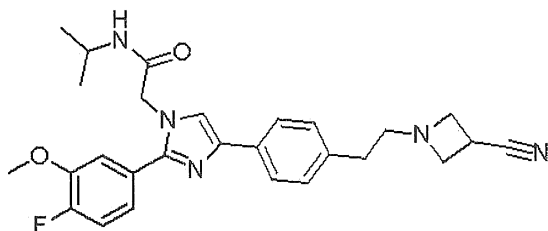


MS (ESI dương) m/z: 521 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,5$ Hz), 1,18 - 1,33 (1

H, m), 1,63 - 1,74 (2 H, m), 1,89 - 2,01 (2 H, m), 2,03 - 2,20 (4 H, m), 2,54 - 2,68 (2 H, m), 2,78 - 2,89 (2 H, m), 3,22 - 3,31 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,05 - 4,10 (1 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,35 - 5,46 (1 H, m), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J=10,9, 8,2 Hz), 7,23 - 7,33 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J=8,4 Hz).

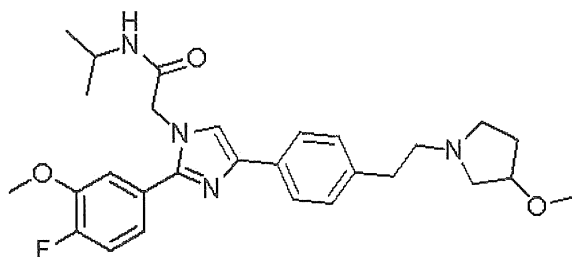
Ví dụ A-16: 2-[4-{4-[2-(3-xyanoazetidin-1-yl)etyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 476 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, J=6,5 Hz), 2,63 - 2,79 (4 H, m), 3,21 - 3,32 (3 H, m), 3,55 - 3,63 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09 - 4,22 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,37 - 5,45 (1 H, m), 7,04 - 7,10 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J=10,7, 8,4 Hz), 7,20 - 7,33 (4 H, m), 7,79 (2 H, d, J=8,0 Hz).

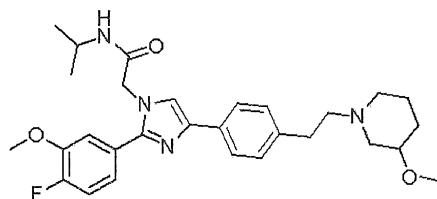
Ví dụ A-17: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-metoxypyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 495 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,27 - 1,37 (1 H, m), 1,73 - 1,85 (1 H, m), 1,94 (1 H, d, J=9,5 Hz), 2,08 - 2,25 (2 H, m), 2,55 - 2,67 (2 H, m), 2,68 - 2,77 (1 H, m), 2,78 - 2,89 (2 H, m), 2,97 (1 H, d, J=8,3 Hz), 3,29 - 3,42 (3 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,09 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J=10,7, 8,3 Hz), 7,24 (2 H, s), 7,28 - 7,32 (2 H, m), 7,77 (2 H, d, J=8,3 Hz).

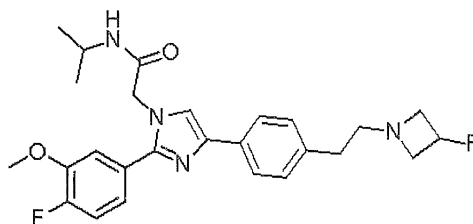
Ví dụ A-18: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-metoxypiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 509 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85 (2 H, br. s.), 2,04 - 2,15 (1 H, m), 2,46 - 2,57 (1 H, m), 2,63 - 2,81 (5 H, m), 2,82 - 2,92 (2 H, m), 3,30 (3 H, s), 3,94 (5 H, s), 4,10 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (2 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,25 (2 H, br. s.), 7,29 (1 H, dd, $J=8,3, 2,1$ Hz), 7,77 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

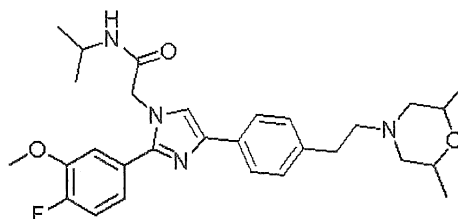
Ví dụ A-19: 2-[4-{4-[2-(3-floazetidin-1-yl)ethyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 469 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,60 - 2,81 (4 H, m), 3,06 - 3,19 (2 H, m), 3,60 - 3,74 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,02 - 5,20 (1 H, m), 5,40 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,02 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,20 - 7,33 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

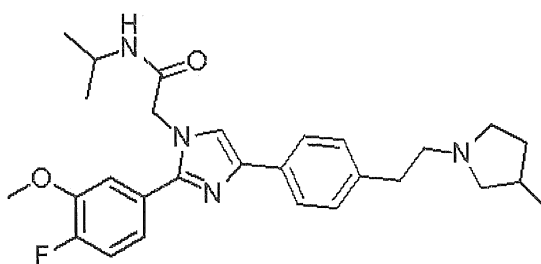
Ví dụ A-20: 2-[4-{4-[2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 509 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,18 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,81 (2 H, t, $J=10,7$ Hz), 2,55 - 2,65 (2 H, m), 2,83 (4 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,66 - 3,77 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,02 - 7,09 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,22 - 7,27 (3 H, m), 7,28 - 7,32 (1 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=7,8$ Hz).

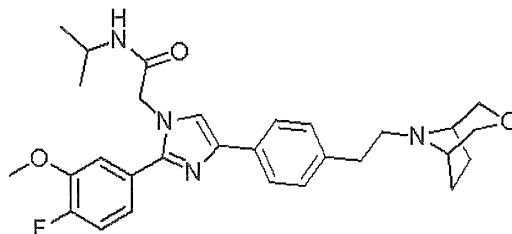
Ví dụ A-21: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-metylpyrrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 479 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,94 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 2,24 (2 H, br. s.), 2,56 - 2,67 (2 H, m), 2,79 - 2,90 (4 H, m), 3,24 (1 H, br. s.), 3,35 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 4,08 - 4,22 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,02 - 7,07 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,22 - 7,31 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

Ví dụ A-22: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

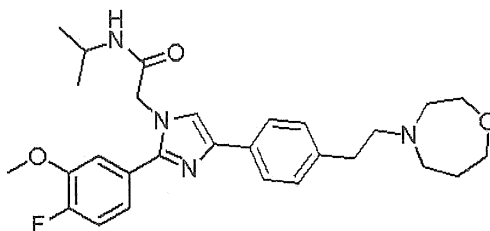


MS (ESI dương) m/z: 507 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,82 - 2,00 (4 H, m), 2,49 - 2,60 (2 H, m), 2,77 - 2,88 (2 H, m), 3,06 - 3,17 (2 H, m), 3,49 - 3,58 (2 H, m), 3,69 - 3,81 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,07 - 4,24 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36 -

5,48 (1 H, m), 7,01 - 7,11 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, $J=11,0, 8,3$ Hz), 7,24 - 7,29 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, $J=8,0, 2,1$ Hz), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

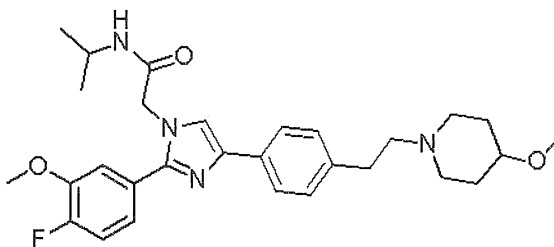
Ví dụ A-23: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 495 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,92 (2 H, quin, $J=5,8$ Hz), 2,73 - 2,87 (8 H, m), 3,72 - 3,78 (2 H, m), 3,82 (2 H, t, $J=6,0$ Hz), 3,94 (3 H, s), 4,08 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,21 - 7,34 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

Ví dụ A-24: 2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(4-metoxypiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

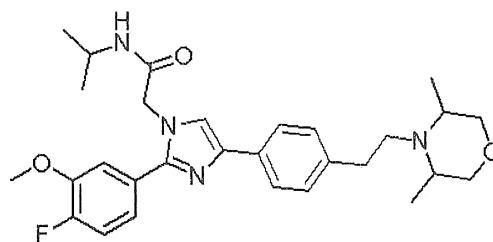


MS (ESI dương) m/z : 509 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,04 (3 H, s), 1,11 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,37 (1 H, td, $J=12,5, 6,0$ Hz), 1,97 - 2,14 (2 H, m), 2,23 - 2,35 (1 H, m), 2,52 (1 H, br. s.), 2,61 - 2,98 (8 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,02 - 7,11 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,21 - 7,33 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, $J=7,8$ Hz).

Ví dụ A-25: 2-[4-{4-[2-(3,5-dimethylmorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

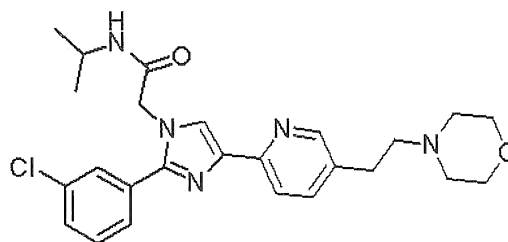
23179



MS (ESI dương) m/z: 509 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,02 - 1,10 (6 H, m), 1,13 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,50 - 2,58 (1 H, m), 2,65 - 2,75 (1 H, m), 2,80 - 2,99 (4 H, m), 3,40 - 3,46 (2 H, m), 3,68 - 3,75 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37 - 5,44 (1 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 7,14 - 7,20 (1 H, m), 7,21 - 7,33 (4 H, m), 7,79 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

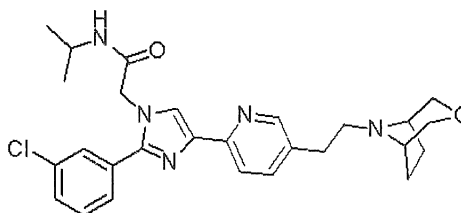
Ví dụ A-26: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 468 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1,04 - 1,07 (6 H, m), 3,07 - 3,20 (4 H, m), 3,39 - 3,46 (2 H, m), 3,47 - 3,53 (2 H, m), 3,77 - 3,87 (3 H, m), 3,97 - 4,03 (2 H, m), 4,82 (2 H, s), 7,55 - 7,59 (1 H, m), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,63 - 7,66 (1 H, m), 7,69 - 7,71 (1 H, m), 7,91 - 8,22 (3 H, m), 8,26 - 8,35 (1 H, m), 8,50 - 8,61 (1 H, m).

Ví dụ A-27: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

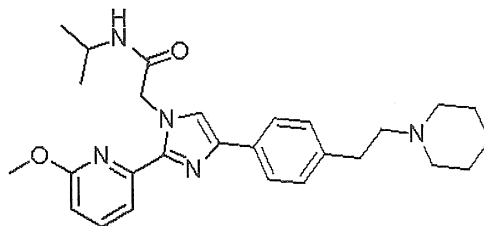


MS (ESI dương) m/z: 494 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1,05 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,02 - 2,06

(2 H, m), 2,18 - 2,23 (2 H, m), 3,27 (4 H, s), 3,71 (2 H, d, $J=11,1$ Hz), 3,79 - 3,86 (1 H, m), 4,01 - 4,06 (2 H, m), 4,13 - 4,19 (2 H, m), 4,85 (2 H, s), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 7,62 - 7,68 (2 H, m), 7,72 (1 H, s), 8,10 - 8,24 (2 H, m), 8,29 - 8,37 (1 H, m), 8,58 - 8,65 (1 H, m).

Ví dụ A-28: Điều chế 2-[2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Dung dịch CHCl_3 (4ml) chứa hợp chất có công thức (90mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A16, piperidin (0,06ml) và axit axetic (0,06ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong một thời gian ở nhiệt độ trong phòng; sau đó, natri triaxetoxibohydrua (136mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ngay và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp trong bể nước đá được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 10g; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1 - 90/10$; thể tích/thể tích). Sản phẩm đã tinh chế được rửa bằng hỗn hợp dung môi ($\text{EtOAc}/n\text{-Hexan} = 1/6$; thể tích/thể tích) và chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20mg là chất rắn không màu).

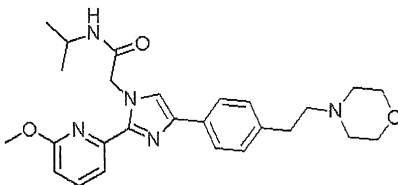
MS (ESI dương) m/z : 462 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0,99 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,42 - 1,51 (2 H, m), 1,61 - 1,68 (4 H, m), 2,44 - 2,54 (4 H, m), 2,56 - 2,63 (2 H, m), 2,82 - 2,88 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,03 - 4,11 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,57 - 5,64 (1 H, m), 6,72 - 6,78 (1 H, m), 7,24 - 7,28 (3 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,79 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,95 - 7,99 (1 H, m).

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A16, ví dụ tham

khảo P-A20 và ví dụ tham khảo P-A22, quy trình giống như trong ví dụ A-28 được áp dụng để tạo ra các hợp chất sau:

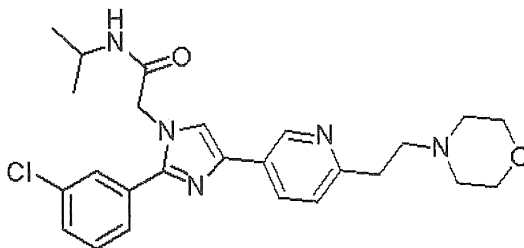
Ví dụ A-29: 2-[2-(6-metoxypyridin-2-yl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 464 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0,99 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,51 - 2,58 (4 H, m), 2,61 - 2,66 (2 H, m), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 3,73 - 3,79 (4 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,03 - 4,11 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,60 - 5,65 (1 H, m), 6,75 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,25 - 7,29 (3 H, m), 7,68 - 7,74 (1 H, m), 7,80 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,95 - 7,99 (1 H, m).

Ví dụ A-30: 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-{6-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

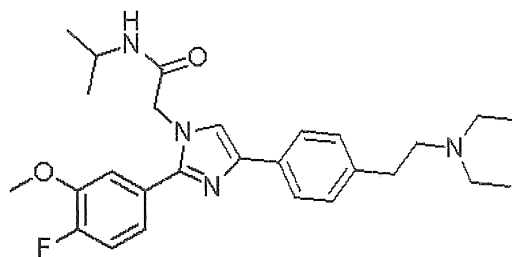


MS (ESI dương) m/z: 468 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,55 (4 H, br. s.), 2,77 - 2,82 (2 H, m), 3,00 - 3,04 (2 H, m), 3,73 (4 H, t, $J=4,6$ Hz), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,24 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,37 (1 H, s), 7,40 - 7,49 (3 H, m), 7,65 (1 H, s), 8,11 (1 H, dd, $J=8,0, 2,1$ Hz), 8,92 (1 H, d, $J=2,3$ Hz).

Ví dụ A-31: 2-[4-{4-[2-(diethylamino)ethyl]phenyl}-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

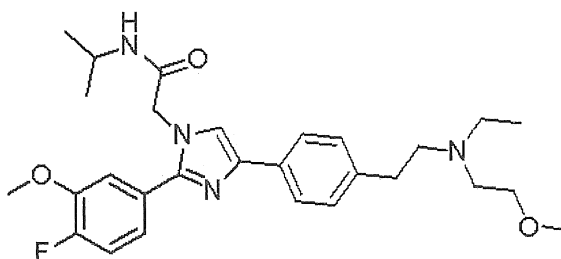
23179



MS (ESI dương) m/z: 467 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,09 (6 H, t, $J=7,0$ Hz), 1,12 (6 H, d, $J=6,2$ Hz), 2,59 - 2,67 (4 H, m), 2,70 - 2,83 (4 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,38 - 5,45 (1 H, m), 7,04 - 7,09 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, $J=11,1, 8,3$ Hz), 7,22 - 7,34 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

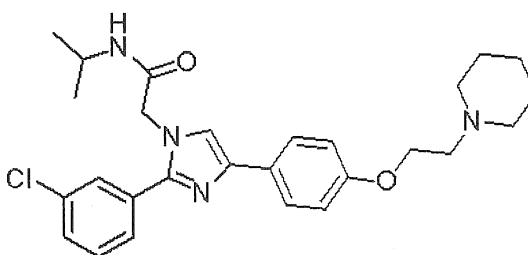
Ví dụ A-32: 2-[4-(4-{2-[ethyl(2-methoxyethyl)amino]ethyl}phenyl)-2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 497 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,08 (3 H, t, $J=7,0$ Hz), 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,64 - 2,83 (8 H, m), 3,38 (3 H, s), 3,47 - 3,54 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,11 - 4,21 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39 - 5,44 (1 H, m), 7,04 - 7,10 (1 H, m), 7,13 - 7,19 (1 H, m), 7,23 - 7,28 (3 H, m), 7,28 - 7,33 (1 H, m), 7,78 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

Ví dụ A-33: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (60mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A24, 1-piperidinetanol (0,06ml), xyanometylentributylphosphoran (94mg) và toluen

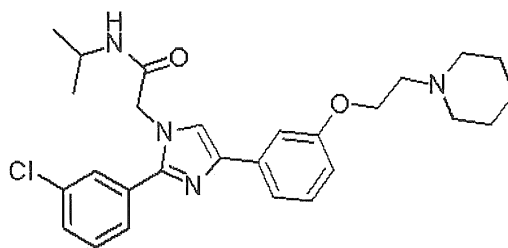
(2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 90°C trong 4 giờ dưới môi trường nito. Sau khi để hỗn hợp nguội, 1-piperidinetanol (0,03ml) và xyanometylentributylphosphoran (47mg) được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 90°C trong 6 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (SNAP Cartridge KP-Sil 25g: pha động: CHCl₃/MeOH = 98/2 - 90/10; thể tích/thể tích). Sản phẩm đã được tinh chế thô thu được được rửa bằng Et₂O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 481 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,44 - 1,50 (2 H, m), 1,60 - 1,67 (4 H, m), 2,48 - 2,59 (4 H, m), 2,76 - 2,83 (2 H, m), 4,11 - 4,20 (3 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36 - 5,42 (1 H, m), 6,94 - 6,99 (2 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 - 7,69 (1 H, m), 7,75 - 7,80 (2 H, m).

Bắt đầu từ ví dụ tham khảo P-A27, quy trình giống như trong ví dụ A-33 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau.

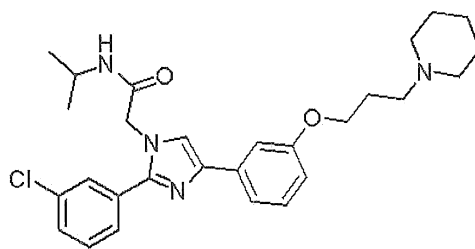
Ví dụ A-34: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{3-[2-(piperidin-1-yl)etoxy]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 481 ([M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,41 - 1,50 (2 H, m), 1,61 - 1,67 (4 H, m), 2,37 - 2,61 (4 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 4,12 - 4,23 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37 - 5,42 (1 H, m), 6,84 - 6,88 (1 H, m), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,40 - 7,48 (5 H, m), 7,67 - 7,70 (1 H, m).

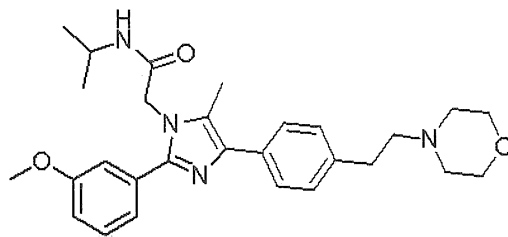
Ví dụ A-35: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{3-[3-(piperidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 495 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,43 - 1,50 (2 H, m), 1,63 - 1,71 (4 H, m), 2,00 - 2,10 (2 H, m), 2,35 - 2,63 (6 H, m), 4,08 - 4,12 (2 H, m), 4,13 - 4,21 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37 - 5,42 (1 H, m), 6,83 - 6,87 (1 H, m), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,38 - 7,49 (5 H, m), 7,67 - 7,70 (1 H, m).

Ví dụ A-36: Điều chế 2-[2-(3-methoxyphenyl)-5-metyl-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (86mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A30, axit 4-(2-morpholinoetyl)phenylboronic (166mg), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (54mg), dung dịch Na_2CO_3 2M (0,24ml) và hỗn hợp dung môi (2,5ml; toluen /MeOH = 5/3; thể tích/thể tích) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 17 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, axit 4-(2-morpholinoetyl)phenylboronic (83mg) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (27mg) được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 5 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng CHCl_3 và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dạng OH trung hòa) (pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 97/3 - 90/10; thể tích/thể tích) và rửa bằng IPE để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12mg là chất rắn không màu).

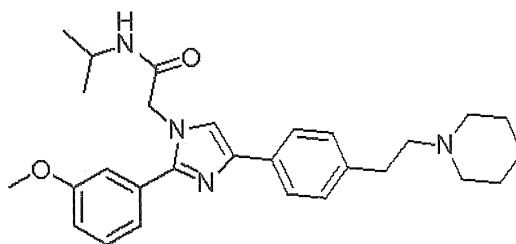
MS (ESI dương) m/z: 477 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,0$ Hz), 2,43 (3 H, s), 2,48 - 2,58 (4 H, m), 2,59 - 2,69 (2 H, m), 2,79 - 2,90 (2 H, m), 3,69 - 3,77 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,13 - 4,23 (1 H, m), 4,60 (2 H, s), 5,32 - 5,41 (1 H, m), 6,92 - 7,16 (3 H,

m), 7,21 - 7,30 (2 H, m), 7,31 - 7,41 (1 H, m), 7,59 - 7,71 (2 H, m).

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A32, ví dụ tham khảo P-A33, ví dụ tham khảo P-A34, ví dụ tham khảo P-A35, ví dụ tham khảo P-A36, ví dụ tham khảo P-A43, ví dụ tham khảo P-A46 và ví dụ tham khảo P-A65, quy trình giống như trong ví dụ A-36 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

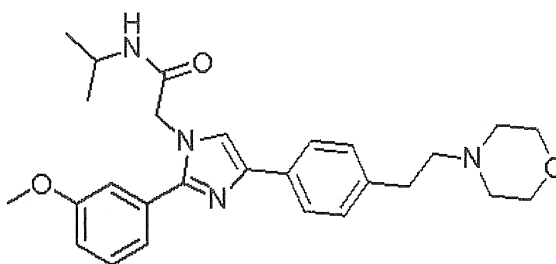
Ví dụ A-37: 2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 461 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,09 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 1,45 (1 H, br. s.), 1,53 - 1,67 (5 H, m), 2,39 - 2,53 (4 H, m), 2,52 - 2,62 (2 H, m), 2,73 - 2,90 (2 H, m), 3,71 - 3,89 (3 H, m), 4,04 - 4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 6,95 - 7,02 (1 H, m), 7,07 - 7,20 (2 H, m), 7,18 - 7,29 (3H, m), 7,32 - 7,41 (1 H, m), 7,67 - 7,84 (2 H, m).

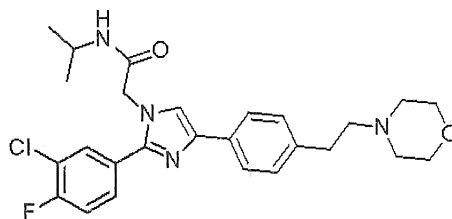
Ví dụ A-38: 2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 463 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, s), 2,54 (4 H, br. s.), 2,58 - 2,67 (2 H, m), 2,75 - 2,90 (2 H, m), 3,70 - 3,79 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 4,06 - 4,20 (1 H, m), 4,67 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 6,93 - 7,03 (1 H, m), 7,09 - 7,19 (2 H, m), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,32 - 7,42 (1 H, m), 7,71 - 7,87 (2H, m).

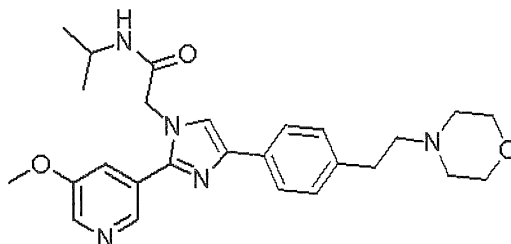
Ví dụ A-39: 2-[2-(3-clo-4-flophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 485 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,59 - 2,68 (2 H, m), 2,76 - 2,89 (2 H, m), 3,67 - 3,81 (4 H, m), 4,09 - 4,22 (1 H, m), 4,62 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,14 - 7,34 (4 H, m), 7,40 - 7,51 (1 H, m), 7,63 - 7,84 (3 H, m).

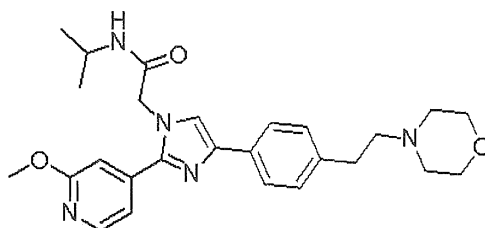
Ví dụ A-40: 2-[2-(5-metoxypyridin-3-yl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 464 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,58 - 2,66 (2 H, m), 2,78 - 2,90 (2 H, m), 3,71 - 3,78 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,21 - 7,29 (2 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,47 - 7,52 (1 H, m), 7,74 - 7,80 (2 H, m), 8,36 - 8,45 (2 H, m).

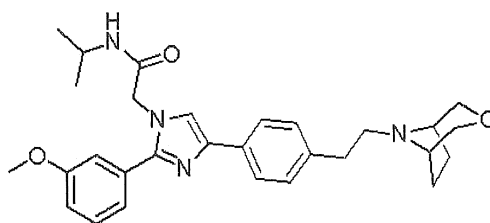
Ví dụ A-41: 2-[2-(2-metoxypyridin-4-yl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 464 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, d, $J=6,4$ Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,59 - 2,65 (2 H, m), 2,80 - 2,89 (2 H, m), 3,71 - 3,78 (4 H, m), 3,98 (3 H, s), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,70 (2 H, s), 5,35 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 6,98 (1 H, s), 7,12 - 7,17 (1 H, m), 7,23 - 7,28 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,77 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,26 (1 H, d, $J=5,0$ Hz).

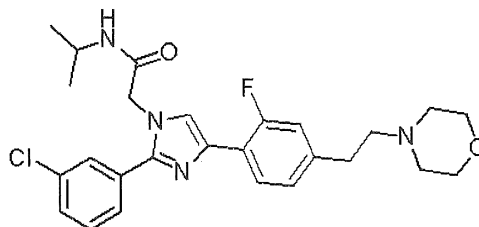
Ví dụ A-42: 2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 489 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,11 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,84 - 1,97 (4 H, m), 2,51 - 2,59 (2 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 3,11 (2 H, br. s.), 3,53 (2 H, d, $J=9,1$ Hz), 3,75 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,86 (3 H, s), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,68 (2 H, s), 5,36 - 5,43 (1 H, m), 6,97 - 7,04 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,16 - 7,20 (1 H, m), 7,23 - 7,30 (3 H, m), 7,38 (1 H, t, $J=8,1$ Hz), 7,79 (2 H, d, $J=7,8$ Hz).

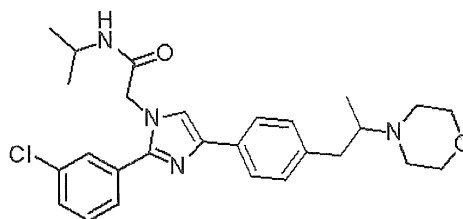
Ví dụ A-43: 2-[2-(3-chlorophenyl)-4-{2-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 485 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,60 - 2,65 (2 H, m), 2,80 - 2,85 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 4,10 - 4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,42 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 6,99 (1 H, dd, $J=12,2, 1,4$ Hz), 7,07 (1 H, dd, $J=8,1, 1,4$ Hz), 7,38 - 7,50 (4 H, m), 7,66 - 7,69 (1 H, m), 8,15 (1 H, t, $J=8,1$ Hz).

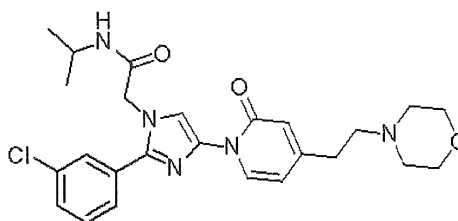
Ví dụ A-44: 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 481 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 0,98 (3 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,42 - 2,48 (1 H, m), 2,59 - 2,65 (4 H, m), 2,76 - 2,83 (1 H, m), 2,99 - 3,05 (1 H, m), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,38 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,22 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,29 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, t, $J=1,7$ Hz), 7,75 - 7,79 (2 H, m).

Ví dụ A-45: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



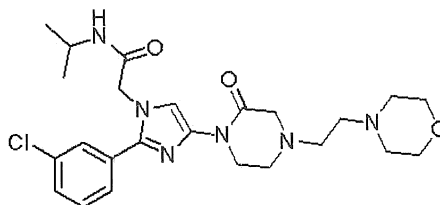
Hỗn hợp trong DMF (8,0ml) của hợp chất có công thức (481mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A36, hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A69, đồng iodia (52mg), trikali phosphat (516mg) và 4,7-dimetoxy-1,10-phenantrolin (98mg) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 2 ngày. Sau khi để hỗn hợp nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (pha động: 0,1% TFA MeCN/ H_2O = 10/90 - 90/10; thể tích/thể tích). Các phân đoạn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng CHCl_3 và lọc bằng thiết bị tách pha. Dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (155mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 484 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,32 - 2,90 (8

H, m), 3,73 (4 H, br. s.), 4,05 - 4,22 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,49 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 6,25 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 6,49 (1 H, s), 7,36 - 7,51 (3 H, m), 7,66 (1 H, t, $J=1,7$ Hz), 8,03 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, $J=7,0$ Hz).

Ví dụ A-46: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2-oxopiperazin-1-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

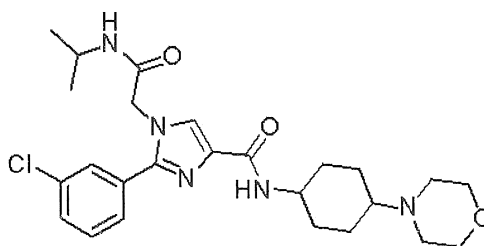


Hỗn hợp của hợp chất có công thức (100mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A37, 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (52mg), iPr_2NEt (0,14 ml) và MeCN (2,0ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ bên ngoài là $100^{\circ}C$. Sau khi để hỗn hợp nguội, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 10g; pha động: $CHCl_3/MeOH = 98/2 - 90/10$; thể tích/thể tích); và sau khi rửa bằng hỗn hợp dung môi ($EtOAc/n-Hexan = 1/6$; thể tích/thể tích), chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z : 489 ($[M+H]^+$).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,52 (4 H, br. s.), 2,55 - 2,60 (2 H, m), 2,63 - 2,68 (2 H, m), 2,87 - 2,92 (2 H, m), 3,40 (2 H, s), 3,69 - 3,77 (4 H, m), 4,07 - 4,18 (3 H, m), 4,61 (2 H, s), 5,37 - 5,43 (1 H, m), 7,37 - 7,43 (3 H, m), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,69 (1 H, s).

Ví dụ A-47: Điều chế 2-(3-clophenyl)-N-[4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)etyl]-1H-imidazol-4-carboxamit



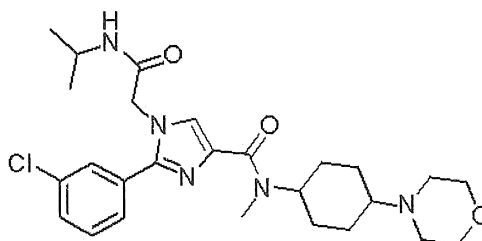
Bắt đầu từ hợp chất (61mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A39, quy trình

giống như trong ví dụ A-28 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 488 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,23 - 1,61 (3 H, m), 1,64 - 1,77 (4 H, m), 1,85 - 2,03 (2 H, m), 2,12 - 2,21 (1 H, m), 2,47 - 2,61 (4 H, m), 3,73 (4 H, br. s.), 4,09 - 4,22 (2 H, m), 4,56 - 4,62 (2 H, m), 5,27 - 5,35 (1 H, m), 7,39 - 7,50 (3 H, m), 7,59 - 7,66 (2 H, m).

Ví dụ A-48: Điều chế 2-(3-clophenyl)-N-metyl-N-[4-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)etyl]-1H-imidazol-4-carboxamit

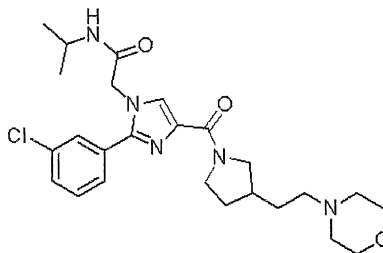


Bắt đầu từ hợp chất (105mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A40, quy trình giống như trong ví dụ A-28 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 502 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,36 - 1,69 (6 H, m), 1,84 - 2,19 (4 H, m), 2,45 (2 H, br. s.), 2,57 (2 H, br. s.), 2,93 - 3,05 (1 H, m), 3,36 (1 H, br. s.), 3,67 - 3,79 (4 H, m), 4,08 - 4,18 (1 H, m), 4,63 (2 H, d, $J=12,0$ Hz), 7,37 - 7,49 (3 H, m), 7,58 - 7,66 (2 H, m).

Ví dụ A-49: Điều chế 2-[2-(3-clophenyl)-4-({3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]pyrrolidin-1-yl}carbonyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Bắt đầu từ hợp chất (98mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A41, quy trình

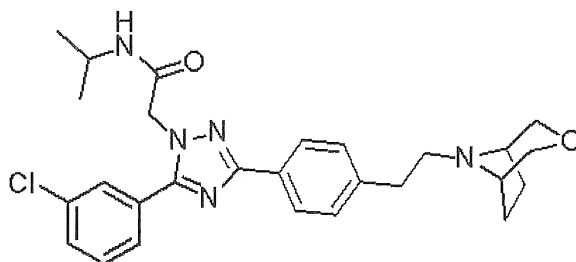
giống như trong ví dụ A-01 được áp dụng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50mg là sản phẩm vô định hình không màu).

MS (ESI dương) m/z: 488 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,13 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,50 - 1,72 (5 H, m), 2,04 - 2,30 (2 H, m), 2,35 - 2,52 (4 H, m), 3,19 - 3,63 (1 H, m), 3,66 - 3,84 (5 H, m), 3,86 - 4,00 (1 H, m), 4,08 - 4,17 (1 H, m), 4,30 - 4,46 (1 H, m), 4,63 (2 H, s), 5,65 - 5,78 (1 H, m), 7,37 - 7,50 (3 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,71 (1 H, s).

Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B02, cùng với hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A43, axit 4-(2-morpholinoethyl)phenylboronic, và pinacol este của axit 4-(4-metyl-1-piperazinylmetyl)benzenboronic, quy trình giống như trong ví dụ A-36 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

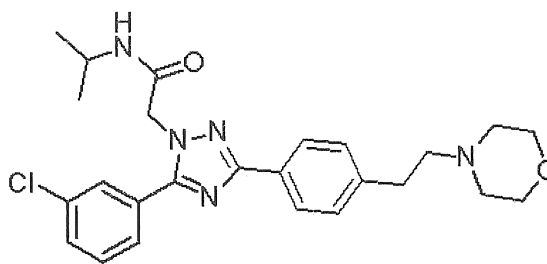
Ví dụ B-01: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 494 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,17 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85 - 1,97 (4 H, m), 2,54 - 2,60 (2 H, m), 2,83 - 2,88 (2 H, m), 3,11 (2 H, br. s.), 3,54 (2 H, d, $J=9,1$ Hz), 3,75 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,85 (2 H, s), 6,15 - 6,20 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,46 - 7,50 (1 H, m), 7,51 - 7,55 (1 H, m), 7,55 - 7,58 (1 H, m), 7,78 - 7,80 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

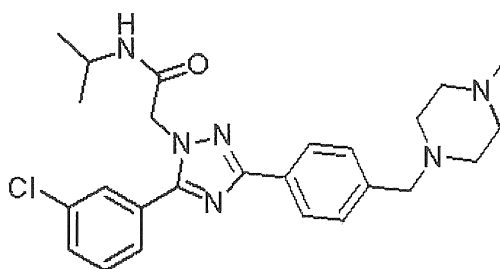
Ví dụ B-02: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 468 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,52 - 2,57 (4 H, m), 2,62 - 2,68 (2 H, m), 2,85 - 2,90 (2 H, m), 3,75 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 4,11 - 4,17 (1 H, m), 4,85 (2 H, s), 6,14 - 6,19 (1 H, m), 7,31 - 7,34 (2 H, m), 7,46 - 7,50 (1 H, m), 7,51 - 7,53 (1 H, m), 7,54 - 7,57 (1 H, m), 7,77 - 7,79 (1 H, m), 8,08 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

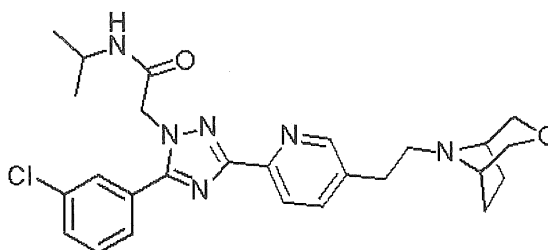
Ví dụ B-03: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 467 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1,08 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,15 (3 H, s), 3,50 (2 H, s), 3,81 - 3,88 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,63 - 7,66 (1 H, m), 7,76 - 7,79 (1 H, m), 7,83 - 7,85 (1 H, m), 7,98 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,34 (1 H, d, $J=7,4$ Hz).

Ví dụ B-04: Điều chế 2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



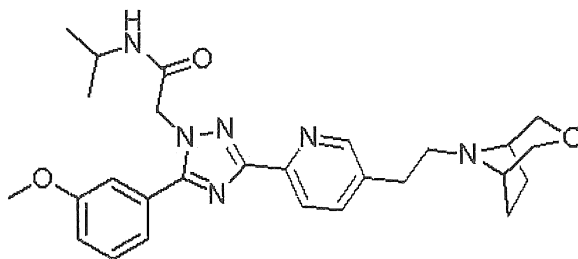
Hỗn hợp của hợp chất có công thức (99mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A62, hợp chất có công thức 70mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-B04, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (23mg) và DMF (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 3 giờ dưới môi trường nitơ. Sau khi để hỗn hợp nguội, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (23mg) được bổ sung vào tiếp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 4 giờ. Sau khi để hỗn hợp nguội, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (23mg) được bổ sung vào tiếp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 2 ngày. Sau khi để hỗn hợp nguội, nước và dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào và chiết bằng CHCl_3 , Lốp hữu cơ được lọc bằng thiết bị tách pha và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil 50g; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2 - 85/15$; thể tích/thể tích). Sản phẩm đã tinh chế được rửa bằng Et_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27mg là chất rắn không màu).

MS (ESI dương) m/z: 495 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,86 - 1,94 (4 H, m), 2,55 - 2,60 (2 H, m), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 3,08 (2 H, br. s.), 3,53 (2 H, d, $J=9,1$ Hz), 3,72 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,92 (2 H, s), 5,96 - 6,02 (1 H, m), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 7,52 - 7,55 (1 H, m), 7,62 - 7,66 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,86 - 7,89 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,66 (1 H, d, $J=1,7$ Hz).

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-A60, ví dụ tham khảo P-A62, ví dụ tham khảo P-B02, ví dụ tham khảo P-B03, ví dụ tham khảo P-B04, ví dụ tham khảo P-B05, ví dụ tham khảo P-B07 và ví dụ tham khảo P-B08, quy trình giống như trong ví dụ B-04 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau.

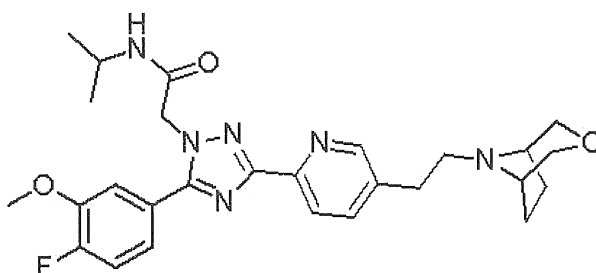
Ví dụ B-05: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit



MS (ESI dương) m/z: 491 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,91 (4 H, br. s.), 2,49 - 2,61 (2 H, m), 2,84 (2 H, t, $J=7,4$ Hz), 3,08 (2 H, br. s.), 3,52 (2 H, d, $J=10,7$ Hz), 3,71 (2 H, d, $J=9,9$ Hz), 3,88 (3 H, s), 4,07 - 4,19 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 6,03 (1 H, d, $J=9,5$ Hz), 7,02 - 7,12 (1 H, m), 7,28 - 7,35 (2 H, m), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, $J=9,9$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,66 (1 H, s).

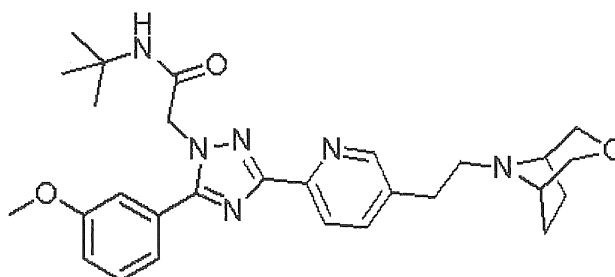
Ví dụ B-06: 2-[5-(4-flo-3-metoxypheyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 509 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,2$ Hz), 1,83 - 1,97 (4 H, m), 2,51 - 2,61 (2 H, m), 2,81 - 2,88 (2 H, m), 3,08 (2 H, br. s.), 3,53 (2 H, d, $J=9,9$ Hz), 3,71 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,98 (3 H, s), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 4,91 (2 H, s), 6,02 - 6,12 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, $J=10,7, 8,3$ Hz), 7,29 - 7,33 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd, $J=7,8, 2,1$ Hz), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,66 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).

Ví dụ B-07: N-tert-butyl-2-[5-(3-metoxypheyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit

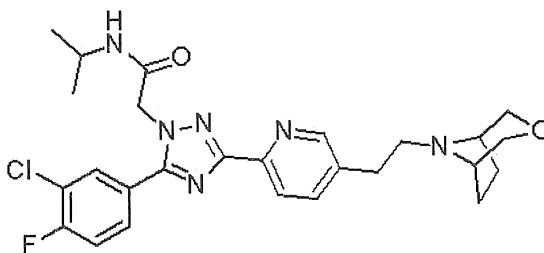


MS (ESI dương) m/z : 505 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,34 (9 H, s), 1,90 (4 H, br. s.), 2,56 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 2,84 (2 H, t, $J=7,4$ Hz), 3,07 (2 H, br. s.), 3,52 (2 H, d, $J=9,1$ Hz), 3,71

(2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,88 (3 H, s), 4,87 (2 H, s), 6,05 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, $J=8,3, 2,5$ Hz), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, $J=7,8$ Hz), 7,70 (1 H, dd, $J=8,1, 1,9$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,65 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).

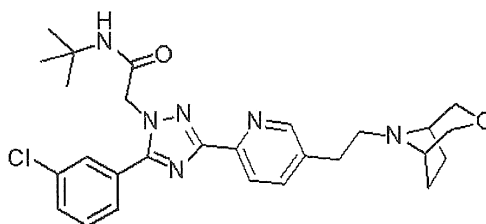
Ví dụ B-08: 2-[5-(3-clo-4-flophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 513 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,90 (4 H, s), 2,56 (2 H, t, $J=7,4$ Hz), 2,84 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 3,07 (2 H, br. s.), 3,52 (2 H, dd, $J=10,5, 1,9$ Hz), 3,70 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 4,05 - 4,18 (1 H, m), 4,89 (2 H, s), 6,03 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,31 (1 H, t, $J=8,5$ Hz), 7,64 - 7,74 (2 H, m), 7,98 (1 H, dd, $J=7,0, 2,1$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,65 (1 H, d, $J=1,7$ Hz).

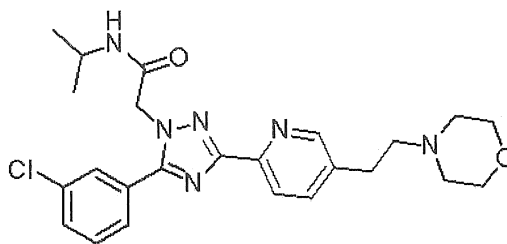
Ví dụ B-09: N-tert-butyl-2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit



MS (ESI dương) m/z : 509 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,35 (9 H, s), 1,91 (4 H, br. s.), 2,57 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 2,84 (2 H, t, $J=7,2$ Hz), 3,08 (2 H, br. s.), 3,53 (2 H, d, $J=10,7$ Hz), 3,71 (2 H, d, $J=9,9$ Hz), 4,86 (2 H, s), 6,00 (1 H, br. s.), 7,40 - 7,58 (2 H, m), 7,60 - 7,76 (2 H, m), 7,86 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,65 (1 H, s).

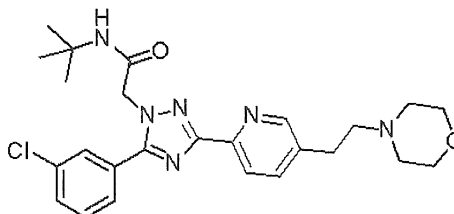
Ví dụ B-10: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 469 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,95 (2 H, br. s.), 3,20 - 3,29 (2 H, m), 3,35 - 3,46 (2 H, m), 3,56 (2 H, br. s.), 3,93 - 4,18 (3 H, m), 4,26 (2 H, br. s.), 4,92 (2 H, s), 6,07 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,45 - 7,58 (2 H, m), 7,65 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,77 - 7,90 (2 H, m), 8,21 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,64 (1 H, s).

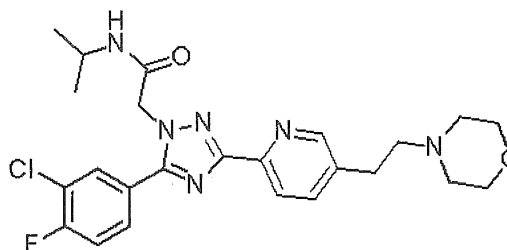
Ví dụ B-11: N-tert-butyl-2-[5-(3-chlorophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]acetamit



MS (ESI dương) m/z: 483 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,33 (9 H, s), 2,52 (4 H, br. s.), 2,58 - 2,69 (2 H, m), 2,81 - 2,90 (2 H, m), 3,72 (4 H, t, $J=4,7$ Hz), 4,84 (2 H, s), 5,97 (1 H, s), 7,44 - 7,53 (2 H, m), 7,59 - 7,70 (2 H, m), 7,84 (1 H, t, $J=1,9$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,61 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).

Ví dụ B-12: 2-[5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit

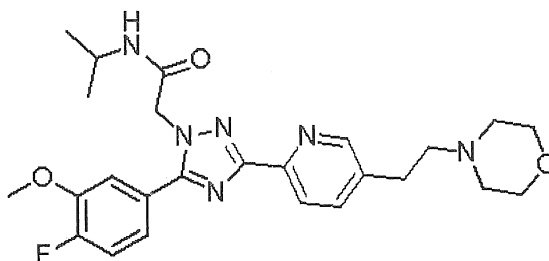


MS (ESI dương) m/z: 487 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,16 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,65 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 2,87 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 3,73 (4 H, t, $J=4,3$ Hz), 4,07 - 4,17

(1 H, m), 4,89 (2 H, s), 6,01 (1 H, d, $J=8,7$ Hz), 7,31 (1 H, t, $J=8,7$ Hz), 7,64 - 7,73 (2 H, m), 7,98 (1 H, dd, $J=6,8, 2,3$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,63 (1 H, d, $J=1,7$ Hz).

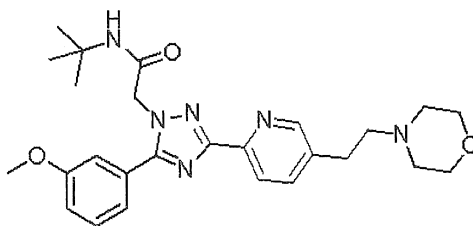
Ví dụ B-13: 2-[5-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z : 483 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,15 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,65 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 2,88 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 3,74 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 3,97 (3 H, s), 4,12 (1 H, dq, $J=13,5, 6,6$ Hz), 4,91 (2 H, s), 6,01 - 6,13 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, $J=10,5, 8,5$ Hz), 7,28 - 7,35 (1 H, m), 7,47 (1 H, dd, $J=7,8, 1,7$ Hz), 7,69 (1 H, dd, $J=8,1, 1,9$ Hz), 8,15 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,63 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).

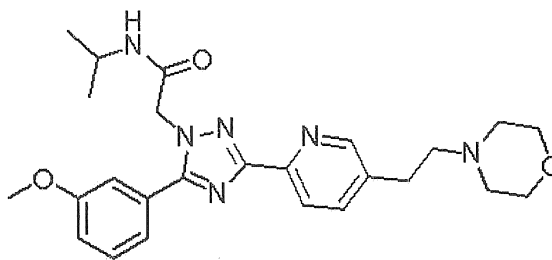
Ví dụ B-14: N-tert-butyl-2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit



MS (ESI dương) m/z : 479 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,34 (9 H, s), 2,54 (4 H, br. s.), 2,61 - 2,69 (2 H, m), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, $J=4,7$ Hz), 3,87 (3 H, s), 4,87 (2 H, s), 6,04 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, $J=8,9, 3,1$ Hz), 7,28 - 7,35 (2 H, m), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 7,68 (1 H, dd, $J=8,1, 2,3$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,63 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).

Ví dụ B-15: Điều chế 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của hợp chất có công thức (100mg) thu được trong ví dụ điều chế P-B04, hexametyl-di-thiếc (370mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33mg) và toluen (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C trong 3 ngày. Sau khi để hỗn hợp nguội, nước được bổ sung vào và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 ; sau đó, chất làm khô được lọc hết và dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm.

Hỗn hợp của cặn thu được, hợp chất có công thức (95mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-A59, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80mg) và DMF (2,5ml) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 2 ngày. Sau khi để hỗn hợp nguội, nước và dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào và chiết bằng CHCl_3 . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và lọc bằng thiết bị tách pha; sau đó, dung môi được chưng cất hết dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sil; pha động: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2 - 85/15$; thể tích/thể tích). Sản phẩm đã tinh chế được rửa bằng hỗn hợp dung môi (EtOAc/n-Hexan = $1/4$; thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (68mg là chất rắn không màu).

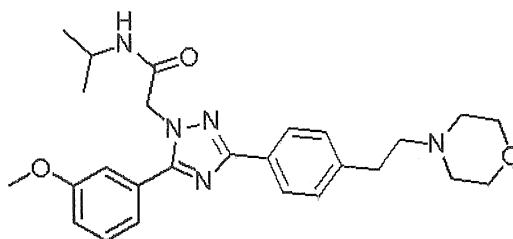
MS (ESI dương) m/z: 465 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,60 - 2,70 (2 H, m), 2,82 - 2,91 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 3,87 (3 H, s), 4,07 - 4,19 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 6,04 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,04 - 7,11 (1 H, m), 7,27 - 7,35 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, $J=7,8$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J=8,3, 2,1$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 8,63 (1 H, d, $J=1,7$ Hz).

Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B04, cùng với 4-(4-bromophenetyl)morpholin, ví dụ tham khảo P-A42, ví dụ tham khảo P-A45, ví dụ tham khảo P-A49 và ví dụ tham khảo P-A64, quy trình giống như trong ví dụ B-15 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau.

Ví dụ B-16: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}]-1H-

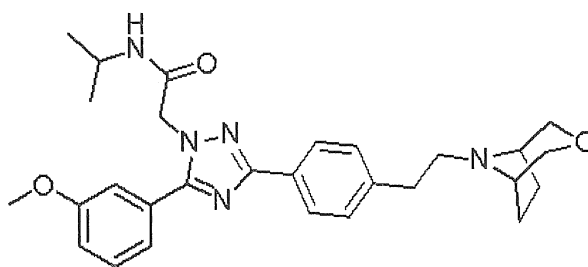
1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



MS (ESI dương) m/z: 464 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,10 - 1,18 (6 H, m), 2,55 (4 H, br. s.), 2,62 - 2,68 (2 H, m), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 3,75 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 3,81 - 3,90 (3 H, m), 4,07 - 4,18 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 6,19 (1 H, d, $J=7,0$ Hz), 7,00 - 7,10 (1 H, m), 7,14 - 7,25 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 8,06 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, $J=8,3$ Hz).

Ví dụ B-17: 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit

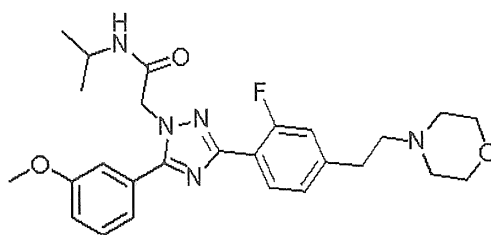


MS (ESI dương) m/z: 490 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,17 (1 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,83 - 1,98 (4 H, m), 2,54 - 2,61 (2 H, m), 2,82 - 2,89 (2 H, m), 3,08 - 3,15 (2 H, m), 3,52 - 3,57 (2 H, m), 3,72 - 3,78 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,87 (2 H, s), 6,17 - 6,23 (1 H, m), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 7,22 - 7,26 (2 H, m), 7,31 - 7,36 (2 H, m), 7,42 - 7,46 (1 H, m), 8,08 - 8,13 (2 H, m).

Ví dụ B-18: 2-[3-{2-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit

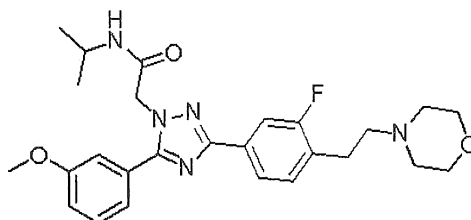
23179



MS (ESI dương) m/z: 482 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,10 - 1,21 (6 H, m), 2,53 (4 H, br. s.), 2,60 - 2,70 (2 H, m), 2,80 - 2,92 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, $J=4,7$ Hz), 3,81 - 3,91 (3 H, m), 4,04 - 4,18 (1 H, m), 4,90 (2 H, s), 6,54 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,01 - 7,25 (4 H, m), 7,34 - 7,48 (2 H, m), 7,97 - 8,11 (1 H, m).

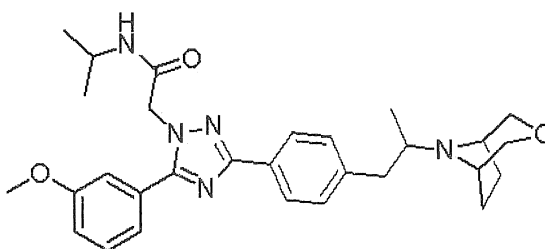
Ví dụ B-19: 2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



MS (ESI dương) m/z: 482 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,10 - 1,20 (6 H, m), 2,55 (4 H, br. s.), 2,60 - 2,68 (2 H, m), 2,84 - 2,94 (2 H, m), 3,74 (2 H, t, $J=4,5$ Hz), 3,82 - 3,90 (5 H, m), 4,14 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 4,86 (2 H, d, $J=5,0$ Hz), 6,12 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,00 - 7,11 (1 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 7,32 (1 H, t, $J=7,6$ Hz), 7,43 (1 H, q, $J=8,1$ Hz), 7,75 - 7,93 (2 H, m), 8,06 (1 H, s).

Ví dụ B-20: 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid



MS (ESI dương) m/z: 504 ($[M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1,17 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,42 - 2,51 (2

H, m), 2,55 - 2,62 (2 H, m), 3,04 (2 H, dd, J=12,6, 2,3 Hz), 3,36 (2 H, d, J=7,0 Hz), 3,47 (2 H, d, J=5,0 Hz), 3,57 (2 H, dd, J=8,1, 2,3 Hz), 3,68 - 3,83 (3 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,06 - 4,21 (2 H, m), 4,87 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,00 - 7,12 (2 H, m), 7,19 - 7,26 (3 H, m), 7,39 - 7,49 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J=8,3 Hz).

Bắt đầu từ hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-B09, quy trình giống như trong ví dụ A-01 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

Ví dụ B-21: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-22: 2-[3-{4-[2-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-23: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-24: 2-[3-{4-[2-(4-xyanopiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-25: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-metoxypiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-26: 2-[3-(4-{2-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-27: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(octahydroisoquinolin-2(1H)-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-28: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(thiomorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-29: 2-[3-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]ethyl}phenyl)-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-30: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-methylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-31: 2-[3-{4-[2-(3-ethylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-32: 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ B-33: 2-[3-{4-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-34: 1-[2-(4-{5-(3-methoxyphenyl)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ylamino)ethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}phenyl)ethyl]piperidine-4-carboxamid;

Ví dụ B-35: 2-[3-(4-{2-[4-(acetilamino)piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-36: 2-[3-{4-[2-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-37: 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]non-2-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-38: 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-(4-{2-[4-(triflometyl)piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-39: 2-[3-{4-[2-(4-flopiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-40: 2-[3-{4-[2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-41: 2-[3-{4-[2-(3,5-dimetylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid;

Ví dụ B-42: 2-[5-(3-methoxyphenyl)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamid.

Các bảng từ 1-1 đến 1-4 thể hiện kết quả đo thời gian lưu (retention time: RT) và MS trong LCMS như được thực hiện trong các ví dụ từ B-21 đến B-42.

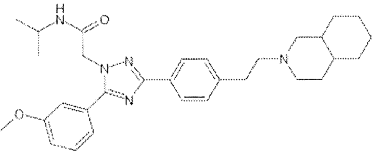
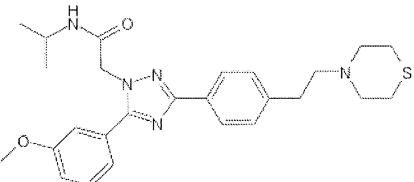
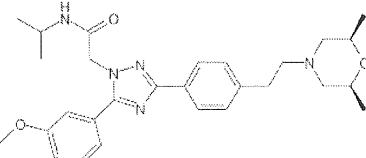
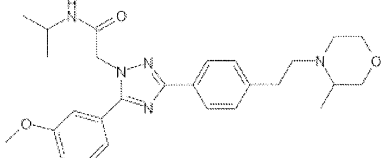
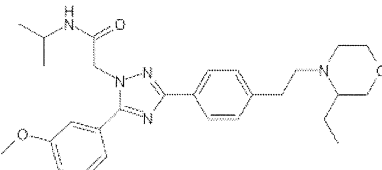
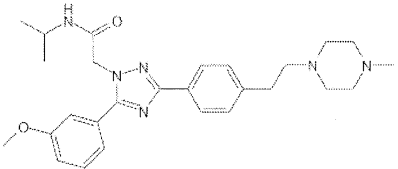
[Bảng 1-1]

Bảng 1-1

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện để đo LC-MS	RT(phút)	MS(ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
B-21		2 - 1	0,47	448
B-22		2 - 1	0,48	460
B-23		2 - 1	0,54	476
B-24		2 - 1	0,47	487
B-25		2 - 1	0,49	492
B-26		2-2	0,60	505

[Bảng 1-2]

Bảng 1-2

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
B-27		2 - 1	0,63	516
B-28		2 - 1	0,48	480
B-29		2 - 1	0,51	492
B-30		2 - 1	0,46	478
B-31		2 - 1	0,50	492
B-32		2 - 1	0,30	477

[Bảng 1-3]

Bảng 1-3

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện để đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
B-33		2 - 1	0,42	505
B-34		2 - 1	0,42	505
B-35		2 - 1	0,43	519
B-36		2 - 1	0,46	492
B-37		2 - 1	0,48	504
B-38		2 - 1	0,56	530

[Bảng 1-4]

Bảng 1-4

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện để đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
B-39		2 - 1	0,49	480
B-40		2 - 1	0,51	498
B-41		2 - 1	0,49	492
B-42		2 - 1	0,43	476

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo P-C10, P-C19, P-C28, P-C35, P-C42, P-C48, P-C55, P-C61, P-C69, P-C74, P-C80 và P-C85, quy trình giống như trong ví dụ A-01 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau trong các ví dụ từ C-01 đến C-22:

Ví dụ C-01: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-02: 2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-03: 2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-04: 2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-05: 2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-06: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-07: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-08: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-09: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-10: 2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-11: 2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-12: 2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-13: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-14: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-15: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-16: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-17: 2-[5-(3-clophenyl)-2-{3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-18: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-19: 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-20: 2-[5-(3-clophenyl)-4-metyl-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-21: 2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ C-22: 2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

Các bảng từ 2-1 đến 2-4 thể hiện kết quả của phép đo ^1H -NMR và MS trong các ví dụ từ C-01 đến C-22.

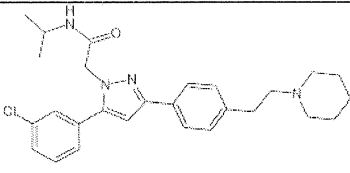
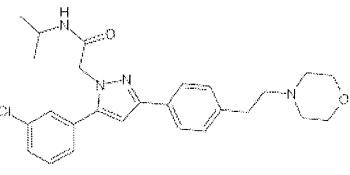
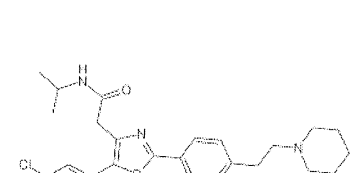
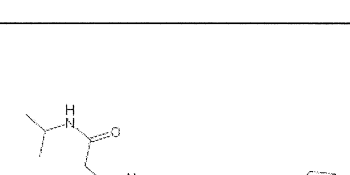
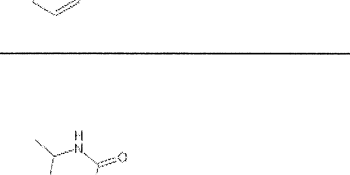
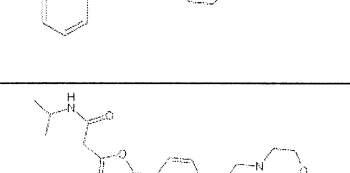
[Bảng 2-1]

Bảng 2-1

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
C-01		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,10 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,43 - 1,50 (2 H, m), 1,59 - 1,68 (4 H, m), 2,42 - 2,53 (4 H, m), 2,54 - 2,63 (2 H, m), 2,80 - 2,91 (2 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,97 - 4,15 (1 H, m), 6,36 (1 H, br. s.), 7,27 - 7,38 (5 H, m), 7,42 (1 H, s), 7,55 - 7,63 (2 H, m), 7,99 (1 H, s)	465
C-02		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,04 (6 H, d, J=6,9 Hz), 1,42 - 1,72 (7 H, m), 2,38 - 2,69 (5 H, m), 2,81 - 2,93 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 4,01 - 4,11 (1 H, m), 5,35 (1 H, br. s.), 7,29 - 7,33 (2 H, m), 7,33 - 7,40 (2 H, m), 7,49 - 7,56 (1 H, m), 7,63 - 7,69 (2 H, m), 7,71 - 7,75 (1 H, m), 7,96 (1 H, s)	465
C-03		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,04 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,46 - 2,58 (4 H, m), 2,59 - 2,66 (2 H, m), 2,80 - 2,90 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 3,71 - 3,80 (4 H, m), 3,98 - 4,15 (1 H, m), 5,36 (1 H, m, J=6,9 Hz), 7,29 - 7,33 (2 H, m), 7,33 - 7,40 (2 H, m), 7,50 - 7,57 (1 H, m), 7,63 - 7,69 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,97 (1 H, s)	467
C-04		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,07 (6 H, d, J=6,4 Hz), 3,07 - 3,22 (4 H, m), 3,27 - 3,41 (4 H, m), 3,57 (2 H, s), 3,98 - 4,16 (1 H, m), 4,69 (4H, s), 5,20 - 5,44 (1 H, m), 7,38 (4 H, d, J=6,9 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,62 - 7,83 (3 H, m), 8,02 (1 H, s)	479
C-05		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,10 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,60 - 2,65 (2 H, m), 2,80 - 2,88 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,75 (4 H, br. s.), 4,00 - 4,13 (1 H, m), 5,33 (1 H, d, J=5,0 Hz), 6,69 (1 H, s), 7,23 - 7,29 (2 H, m), 7,34 - 7,45 (3 H, m), 7,56 (1 H, s), 7,76 - 7,81 (2 H, m)	467

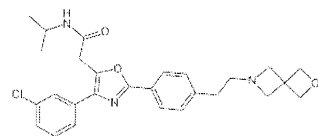
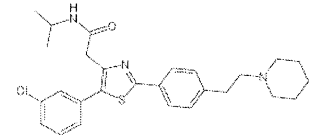
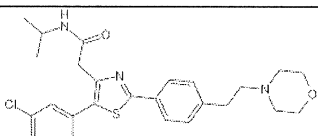
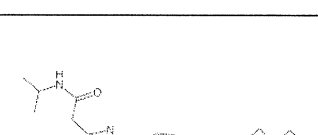
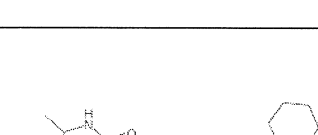
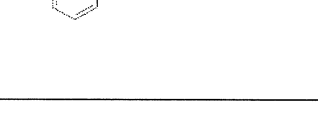
[Bảng 2-2]

Bảng 2-2

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
C-06		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,12 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,34 - 1,74 (6 H, m), 2,50 (4 H, br. s.), 2,61 (2 H, br. s.), 2,87 (2 H, br. s.), 3,92 - 4,23 (1H, m), 4,75 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J=6,4 Hz), 6,67 (1 H, s), 7,21 - 7,32 (3 H, m), 7,37 - 7,45 (3 H, m), 7,69 - 7,79 (2 H, m)	465
C-07		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,13 (6 H, d, J=6,4 Hz), 2,55 (4 H, br. s.), 2,64 (2 H, br. s.), 2,78 - 2,94 (2 H, m), 3,76 (4 H, br. s.), 4,03 - 4,14 (1H, m), 4,76 (2 H, s), 6,19 (1 H, d, J=7,3 Hz), 6,67 (1 H, s), 7,26 - 7,33 (3 H, m), 7,37 - 7,46 (3 H, m), 7,72 - 7,81 (2 H, m)	467
C-08		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,43 - 1,51 (2 H, m), 1,53 - 1,69 (6 H, m), 2,44 - 2,54 (3 H, m), 2,56 - 2,67 (2 H, m), 2,82 - 2,96 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,99 - 4,16 (1 H, m), 6,56 (1 H, br. s.), 7,31 - 7,37 (3 H, m), 7,38 - 7,43 (1 H, m), 7,61 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,68 - 7,75 (1 H, m), 7,96 - 8,03 (2 H, m)	466
C-09		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,48 - 2,57 (4 H, m), 2,60 - 2,68 (2 H, m), 2,84 - 2,91 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,72 - 3,78 (4 H, m), 4,10 (1 H, dd, J=14,0, 6,6 Hz), 6,53 (1 H, br. s.), 7,32 - 7,37 (3 H, m), 7,38 - 7,44 (1 H, m), 7,58 - 7,65 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 7,96 - 8,04 (2 H, m)	468
C-10		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,11 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,42 - 1,52 (2 H, m), 1,54 - 1,71 (4 H, m), 2,45 - 2,66 (6 H, m), 2,85 - 2,94 (2 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,12 (1 H, m, J=7,8, 6,6, 6,6 Hz), 5,45 (1 H, m, J=7,3 Hz), 7,30 - 7,36 (3 H, m), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,59 - 7,64 (1 H, m), 7,81 (1 H, t, J=1,8Hz), 7,96 - 8,02 (2 H, m)	466
C-11		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,12 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,48 - 2,58 (4 H, m), 2,60 - 2,67 (2 H, m), 2,83 - 2,91 (2 H, m), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,05 - 4,18 (1 H, m), 5,45 (1 H, m, J=7,8 Hz), 7,30 - 7,36 (3 H, m), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,58 - 7,65 (1 H, m), 7,81 (1 H, m, J=1,6, 1,6 Hz), 7,98 - 8,03 (2 H, m)	468

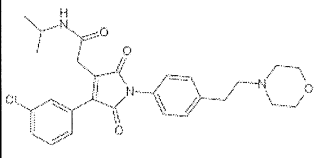
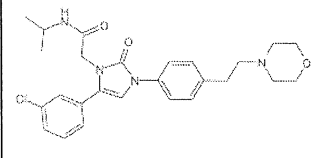
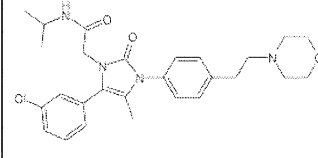
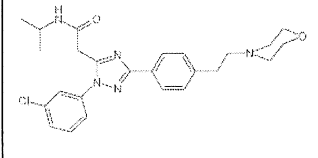
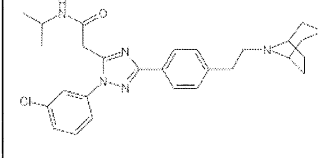
[Bảng 2-3]

Bảng 2-3

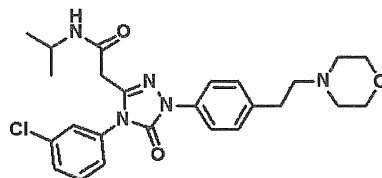
Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
C-12		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,12 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,70 (4 H, br. s.), 3,37 (4 H, br. s.), 3,85 (2 H, s), 4,07 - 4,16 (1 H, m), 4,73 (4 H, s), 5,38 - 5,48 (1 H, m), 7,27 - 7,41 (4 H, m), 7,59 - 7,64 (1 H, m), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 7,98 - 8,03 (2 H, m)	480
C-13		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,17 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,44 - 1,51 (2 H, m), 1,61 - 1,70 (4 H, m), 2,40 - 2,55 (4 H, m), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 2,82 - 2,94 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 4,02 - 4,16 (1 H, m), 6,86 (1 H, br. s.), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,35 - 7,45 (3 H, m), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,81 - 7,87 (2 H, m)	482
C-14		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,17 (6 H, d, J=6,4 Hz), 2,47 - 2,58 (4 H, m), 2,60 - 2,69 (2 H, m), 2,81 - 2,92 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,73 - 3,77 (4 H, m), 4,03 - 4,15 (1 H, m), 6,83 (1 H, br. s.), 7,30 - 7,34 (2 H, m), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,42 - 7,46 (1 H, m), 7,49 - 7,53 (1 H, m), 7,83 - 7,88 (2 H, m)	484
C-15		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,17 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,70 (4 H, br. s.), 3,40 (4 H, s), 3,70 (2 H, s), 4,03 - 4,13 (1 H, m), 4,74 (4 H, s), 6,81 (1 H, br. s.), 7,29 (2 H, s), 7,35 - 7,46 (3 H, m), 7,51 (1 H, t, J=1,6 Hz), 7,82 - 7,87 (2 H, m)	496
C-16		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,18 (6 H, d, J=6,4 Hz), 1,44 - 1,52 (2 H, m), 1,60 - 1,68 (4 H, m), 2,42 - 2,55 (4 H, m), 2,57 - 2,67 (2 H, m), 2,83 - 2,96 (2 H, m), 3,71 (2 H, s), 4,01 - 4,14 (1 H, m), 6,85 (1 H, br. s.), 7,29 - 7,33 (1 H, m), 7,35 - 7,42 (3 H, m), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 7,50 - 7,54 (1 H, m), 7,73 - 7,77 (1 H, m), 7,79 (1 H, s)	482
C-17		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,18 (6 H, d, J=6,9 Hz), 2,49 - 2,59 (4 H, m), 2,62 - 2,71 (2 H, m), 2,85 - 2,94 (2 H, m), 3,71 (2 H, s), 3,73 - 3,78 (4 H, m), 3,98 - 4,19 (1 H, m), 6,80 (1 H, br. s.), 7,32 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,35 - 7,42 (3 H, m), 7,43 - 7,46 (1 H, m), 7,50 - 7,54 (1 H, m), 7,75 - 7,78 (1 H, m), 7,78 - 7,81 (1 H, m)	484

[Bảng 2-4]

Bảng 2-4

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
C-18		¹ H NMR (600 Hz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,18 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,54 (4 H, br. s.), 2,58 - 2,66 (2 H, m), 2,81 - 2,90 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 4,00 - 4,13 (1 H, m), 6,09 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,28 - 7,37 (4 H, m), 7,42 - 7,50 (2 H, m), 7,84 - 7,91 (1 H, m), 7,95 (1 H, s)	496
C-19		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1,01 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,43 (4 H, br. s.), 2,73 - 2,79 (2 H, m), 3,28 (2 H, s), 3,55 - 3,61 (4 H, m), 3,76 - 3,83 (1 H, m), 4,27 (2 H, s), 7,33 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,40 - 7,49 (3 H, m), 7,52 - 7,55 (1 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,04 (1 H, d, J=7,4 Hz)	483
C-20		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1,08 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,15 (3 H, s), 3,50 (2 H, s), 3,81 - 3,88 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,63 - 7,66 (1 H, m), 7,76 - 7,79 (1 H, m), 7,83 - 7,85 (1 H, m), 7,98 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,34 (1 H, d, J=7,4 Hz)	497
C-21		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,22 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,55 (4 H, br. s.), 2,63 - 2,69 (2 H, m), 2,85 - 2,91 (2 H, m), 3,73 - 3,80 (6 H, m), 4,07 - 4,14 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,39 - 7,50 (4 H, m), 7,61 - 7,63 (1 H, m), 8,06 (2 H, d, J=8,3 Hz),	468
C-22		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,22 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,85 - 1,97 (4 H, m), 2,53 - 2,62 (2 H, m), 2,82 - 2,90 (2 H, m), 3,08 - 3,15 (2 H, m), 3,51 - 3,57 (2 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 3,79 (2 H, s), 4,07 - 4,14 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,39 - 7,51 (4 H, m), 7,60 - 7,63 (1 H, m), 8,06 (2 H, d, J=7,8 Hz),	494

Ví dụ D-01: Điều chế 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit



Huyền phù 1,4-dioxan (1,8ml) chứa hợp chất có công thức (90mg) thu được trong ví dụ tham khảo P-D08, 4-(4-bromophenetyl)morpholin (91mg), đồng iodua (64mg), trikali phosphat (130mg) và trans-N,N'-bismetyl-1,2-cyclohexandiamin (0,055ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ bên ngoài là 100°C dưới dòng nitơ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội, lọc bằng Celit (nhãn hiệu đã được đăng ký) và chất rắn còn lại được rửa bằng CHCl₃. Nước lọc được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge KP-NH 28g; pha động: n-Hexan/CHCl₃ = 25/75; thể tích/thể tích) và hợp chất thu được được rửa trong hỗn hợp dung môi (n-Hexan/EtOAc = 6/1; thể tích/thể tích); sau đó, chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (77mg là chất rắn không màu).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1,14 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,58 - 2,64 (2 H, m), 2,78 - 2,87 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,75 (4 H, t, J=4,5 Hz), 3,96 - 4,09 (1 H, m), 5,92 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,27 - 7,33 (3 H, m), 7,37 - 7,50 (3 H, m), 7,81 - 7,93 (2 H, m).

MS (ESI dương) m/z: 484 ([M+H]⁺).

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-D04, ví dụ tham khảo P-D05, ví dụ tham khảo P-D08, ví dụ tham khảo P-D09, ví dụ tham khảo P-D12, ví dụ tham khảo P-D13, ví dụ tham khảo P-D16, ví dụ tham khảo P-D17, ví dụ tham khảo P-D20, ví dụ tham khảo P-A42, ví dụ tham khảo P-A47, ví dụ tham khảo P-A49, ví dụ tham khảo P-A50, ví dụ tham khảo P-A52, ví dụ tham khảo P-A54, ví dụ tham khảo P-A55, ví dụ tham khảo P-A56, ví dụ tham khảo P-A57, ví dụ tham khảo P-A59, ví dụ tham khảo P-A61, ví dụ tham khảo P-A63, ví dụ tham khảo P-A64, ví dụ tham khảo P-A66 và ví dụ tham khảo P-A67, cũng như từ 4-(4-bromophenetyl)morpholin, quy trình giống như trong ví dụ D-01 được áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

Ví dụ D-02: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-03: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-04: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-05: N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-06: N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-07: N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-08: N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-09: N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-10: N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-11: N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-12: N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-13: N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-14: N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-

azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-15: N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-16: N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

Ví dụ D-17: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-18: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-19: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)propyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-20: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-21: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-22: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-23: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-24: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{2-flo-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-25: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{2-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-26: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-27: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-

yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-28: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-29: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-30: N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]acetamit;

Ví dụ D-31: N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]acetamit;

Ví dụ D-32: N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]acetamit;

Ví dụ D-33: N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]acetamit;

Ví dụ D-34: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)propyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-35: 2-(1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-36: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-37: 2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-38: 2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-39: 2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-

yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-40: 2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-41: 2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-42: 2-[1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-4-(3-metoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit.

Các bảng từ 3-1 đến 3-7 thể hiện kết quả của phép đo $^1\text{H-NMR}$ và MS trong các ví dụ từ D-02 đến D-42.

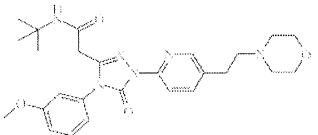
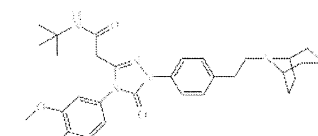
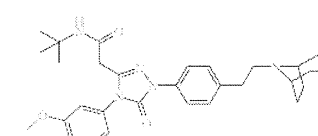
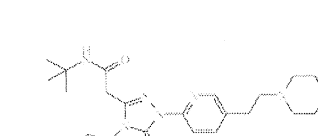
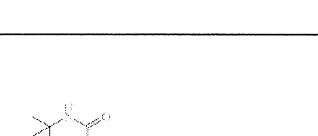
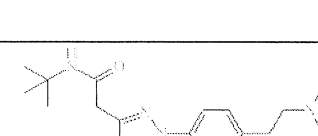
[Bảng 3-1]

Bảng 3-1

Ví dụ	Cấu trúc	^1H NMR	MS (ESI dương) $m/z([M+H]^+)$
D-02		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,11 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,89 (4 H, s), 2,53 (2 H, t, $J=7,4$ Hz), 2,80 (2 H, t, $J=7,2$ Hz), 3,06 (2 H, br. s.), 3,45 -3,59 (4 H, m), 3,70 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,93 - 4,05 (1H, m), 5,70 (1 H, d, $J=7,4$ Hz), 7,30 - 7,39 (1 H, m), 7,41 - 7,54 (3 H, m), 7,72 (1 H, dd, $J=8,3, 2,5$ Hz), 8,12 (1 H, d, $J=8,7$ Hz), 8,45 (1 H, d, $J=1,7$ Hz)	511
D-03		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,14(6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,80 - 1,97 (4 H, m), 2,48 - 2,59 (2 H, m), 2,74 - 2,85 (2 H, m), 3,09 (2 H, br. s.), 3,43 -3,57 (4 H, m), 3,73 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,94 - 4,10 (1 H, m), 5,91 (1 H, d, $J=9,1$ Hz), 7,27 - 7,35 (3 H, m), 7,37 - 7,53 (3 H, m), 7,87 (2 H, d, $J=8,7$ Hz)	510
D-04		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm; 1,12 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,53 (4 H, br. s.), 2,57 - 2,66 (2 H, m), 2,84 (2 H, t, $J=7,6$ Hz), 3,54 (2 H, s), 3,74 (4 H, t, $J=4,5$ Hz), 3,93 - 4,06 (1 H, m), 5,62 - 5,75 (1 H, m), 7,32 - 7,54 (4 H, m), 7,70 (1 H, dd, $J=8,5, 2,3$ Hz), 8,13 (1 H, d, $J=8,7$ Hz), 8,43 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).	485
D-05		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,34 (9 H, s), 2,51 - 2,57 (4 H, m), 2,60 - 2,65 (2 H, m), 2,81 - 2,87 (2 H, m), 3,43 (2 H, s), 3,73 - 3,78 (4 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,89 - 5,94 (1 H, m), 6,90 - 6,95 (1 H, m), 7,03 - 7,07 (1 H, m), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,28 - 7,31 (2 H, m), 7,87 - 7,91 (2 H, m).	512
D-06		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,33 (9 H, s), 2,47 - 2,58 (4 H, m), 2,58 - 2,66 (2 H, m), 2,80 - 2,89 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,72 - 3,79 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,98 - 6,07 (1 H, m), 6,89 - 6,93 (1 H, m), 6,93 - 6,96 (1 H, m), 7,01 - 7,05 (1 H, m), 7,28 - 7,32 (2 H, m), 7,39 - 7,45 (1 H, m), 7,87 - 7,94 (2 H, m).	494
D-07		^1H NMR (600 Hz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,33 (9 H, s), 1,84 - 1,97 (4 H, m), 2,50 - 2,57 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,06 - 3,13 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,50 - 3,56 (2 H, m), 3,71 - 3,77 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,99 - 6,06 (1 H, m), 6,90 - 6,93 (1 H, m), 6,93 -6,96 (1 H, m), 6,99 - 7,05 (1 H, m), 7,28 - 7,32 (2 H, m), 7,40 - 7,45 (1 H, m), 7,88 - 7,93 (2 H, m).	520

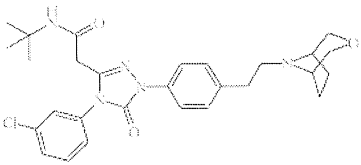
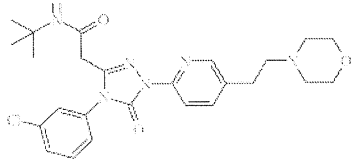
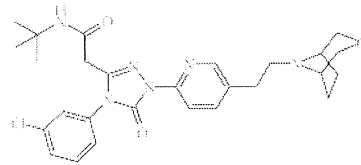
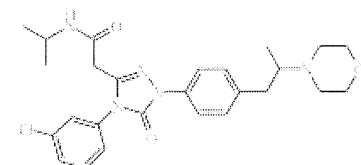
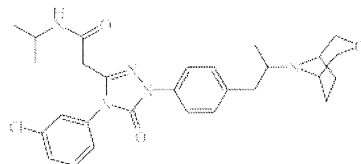
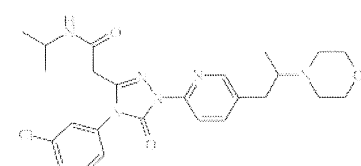
[Bảng 3-2]

Bảng 3-2

Ví dụ	Cấu trúc	^1H NMR	MS (ESI dương) $m/z([M+H]^+)$
D-08		^1H NMR(600 Hz,CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,30 (9 H, s), 2,49 - 2,57 (4 H, m), 2,59 - 2,65 (2 H, m), 2,81 - 2,87 (2 H, m), 3,51 (2 H, s), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,69 - 5,77 (1 H, m), 6,94 - 7,00 (2 H, m), 7,01 - 7,05 (1 H, m), 7,40 - 7,46 (1 H, m), 7,66 - 7,72 (1 H, m), 8,12 - 8,18 (1 H, m), 8,40 - 8,46 (1 H, m).	495
D-09		^1H NMR (600 MHz,CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,30 (9 H, s), 1,86 - 1,96 (4 H, m), 2,48 - 2,58 (2 H, m), 2,76 - 2,85 (2 H, m), 3,03 - 3,10 (2 H, m), 3,48 - 3,75 (6 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,68 - 5,78 (1 H, m), 6,93 - 7,00 (2 H, m), 7,01 - 7,05 (1 H, m), 7,40 - 7,45 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 8,11 - 8,18 (1 H, m), 8,41 - 8,47 (1 H, m).	521
D-10		^1H NMR (600 MHz,CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,34 (9 H, s), 1,85 - 1,95 (4 H, m), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,08 - 3,12 (2 H, m), 3,43 (2 H, s), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,90 - 5,95 (1 H, m), 6,89 - 6,95 (1 H, m), 7,03 - 7,07 (1 H, m), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,29 - 7,33 (2 H, m), 7,85 - 7,91 (2 H, m).	538
D-11		^1H NMR (600 Hz,CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,31 (9 H, s), 2,48 - 2,56 (4 H, m), 2,59 - 2,66 (2 H, m), 2,81 - 2,87 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,70 - 3,77 (4 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,65 - 5,71 (1 H, m), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 7,09 - 7,13 (1 H, m), 7,18 - 7,24 (1 H, m), 7,67 - 7,73 (1 H, m), 8,10 - 8,15 (1 H, m), 8,41 - 8,45 (1 H, m).	513
D-12		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,25 - 1,34 (9 H, m), 1,90 (4 H, br. s.), 2,47 - 2,58 (2 H, m), 2,75 - 2,84 (2 H, m), 3,02 - 3,11 (2 H, m), 3,49 (4 H, s), 3,67 - 3,73 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,64 - 5,72 (1 H, m), 6,91 - 7,00 (1 H, m), 7,07 - 7,13 (1 H, m), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 8,09 - 8,15 (1 H, m), 8,42 - 8,47 (1 H, m).	539
D-13		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,33 (9 H, s), 2,49 - 2,58 (4 H, m), 2,59 - 2,65 (2 H, m), 2,80 - 2,87 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,70 - 3,80 (4 H, m), 5,86 - 5,92 (1 H, m), 7,28 - 7,34 (3 H, m), 7,40 - 7,50 (3 H, m), 7,85 - 7,93 (2 H, m).	498

[Bảng 3-3]

Bảng 3-3

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-14		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,33 (9 H, s), 1,85 - 1,99 (4 H, m), 2,50 - 2,63 (2 H, m), 2,77 - 2,89 (2 H, m), 3,07 - 3,19 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,51 - 3,57 (2 H, m), 3,71 - 3,83 (2 H, m), 5,86 - 5,92 (1 H, m), 7,28 - 7,34 (3 H, m), 7,42 - 7,50 (3 H, m), 7,89 (2 H, d, J=8,7 Hz).	524
D-15		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,30 (9 H, s), 2,49 - 2,57 (4 H, m), 2,59 - 2,66 (2 H, m), 2,80 - 2,87 (2 H, m), 3,51 (2 H, s), 3,69 - 3,78 (4 H, m), 5,59 - 5,68 (1 H, m), 7,34 - 7,38 (1 H, m), 7,44 - 7,51 (3 H, m), 7,70 (1 H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,41 - 8,45 (1 H, m).	499
D-16		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,30 (9 H, s), 1,86 - 1,95 (4 H, m), 2,54 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,80 (2 H, t, J=7,4 Hz), 3,07 (2 H, br. s.), 3,48 - 3,56 (4 H, m), 3,71 (2 H, d, J=10,3 Hz), 5,59 - 5,68 (1 H, m), 7,33 - 7,39 (1 H, m), 7,43 - 7,51 (3 H, m), 7,72 (1 H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,45 (1 H, d, J=2,5 Hz).	525
D-17		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0,98 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,15 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,46 (1 H, dd, J=13,0, 9,3 Hz), 2,61 - 2,65 (4 H, m), 2,76 - 2,83 (1 H, m), 2,99 - 3,05 (1 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,71 - 3,77 (4 H, m), 4,05 (1 H, d, J=7,4 Hz), 5,89 - 5,95 (1 H, m), 7,25 - 7,28 (2 H, m), 7,30 - 7,33 (1 H, m), 7,42 - 7,44 (1 H, m), 7,47 - 7,50 (2 H, m), 7,88 (2 H, d, J=8,3 Hz).	498
D-18		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0,94 (3 H, d, J=6,2 Hz), 1,15 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,76 - 2,01 (4 H, m), 2,45 (1 H, dd, J=13,2, 9,1 Hz), 2,52 - 2,59 (1 H, m), 3,01 (1 H, dd, J=13,4, 3,5 Hz), 3,33 - 3,37 (1 H, m), 3,44 - 3,47 (1 H, m), 3,47 - 3,50 (2 H, m), 3,54 - 3,59 (2 H, m), 3,78 (2 H, dd, J=10,3, 3,7 Hz), 4,01 - 4,09 (1 H, m), 5,90 - 5,96 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,30 - 7,34 (1 H, m), 7,42 - 7,44 (1 H, m), 7,46 - 7,49 (2 H, m), 7,89 (2 H, d, J=8,7 Hz).	524
D-19		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0,98 - 1,07 (3 H, m), 1,08 - 1,14 (6 H, m), 2,48 - 3,06 (7 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,64 - 3,82 (4 H, m), 3,96 - 4,05 (1 H, m), 5,69 - 5,77 (1 H, m), 7,33 - 7,39 (1 H, m), 7,44 - 7,51 (3 H, m), 7,65 - 7,72 (1 H, m), 8,13 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,37 - 8,41 (1 H, m).	499

[Bảng 3-4]

Bảng 3-4

Ví dụ	Cấu trúc	^1H NMR	MS (ESI dương) $m/z([\text{M}+\text{H}]^+)$
D-20		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,50 - 2,58 (4 H, m), 2,59 - 2,64 (2 H, m), 2,83 - 2,89 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,72 - 3,78 (4 H, m), 4,01 - 4,08 (1 H, m), 5,78 - 5,84 (1 H, m), 7,27 - 7,34 (2 H, m), 7,41 - 7,44 (1 H, m), 7,47 - 7,50 (2 H, m), 7,71 - 7,76 (2 H, m).	502
D-21		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85 - 1,96 (4 H, m), 2,47 - 2,55 (2 H, m), 2,80 - 2,86 (2 H, m), 3,10 (2 H, br. s.), 3,48 (2 H, s), 3,53 (2 H, d, $J=9,1$ Hz), 3,72 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 4,01 - 4,08 (1 H, m), 5,77 - 5,86 (1 H, m), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,41 - 7,51 (3 H, m), 7,70 - 7,76 (2 H, m).	528
D-22		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 2,50 - 2,61 (6 H, m), 2,80 - 2,88 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,73 - 3,79 (4 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,01 - 4,09 (1 H, m), 5,89 - 5,97 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,29 - 7,34 (1 H, m), 7,41 - 7,51 (4 H, m), 7,60 - 7,65 (1 H, m).	514
D-23		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,85 - 1,95 (4 H, m), 2,46 - 2,51 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,12 - 3,17 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 3,76 (2 H, d, $J=10,3$ Hz), 3,87 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 5,90 - 5,97 (1 H, m), 7,22 (1 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,30 - 7,33 (1 H, m), 7,42 - 7,44 (1 H, m), 7,45 (1 H, dd, $J=8,3, 2,1$ Hz), 7,47 - 7,49 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, $J=2,1$ Hz).	540
D-24		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, $J=6,2$ Hz), 1,87 - 1,95 (4 H, m), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 3,07 - 3,11 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 3,70 - 3,75 (2 H, m), 4,00 - 4,09 (1 H, m), 6,08 - 6,14 (1 H, m), 7,10 - 7,17 (2 H, m), 7,30 - 7,35 (1 H, m), 7,43 - 7,54 (4 H, m).	528
D-25		^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,14 (6 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,87 - 1,98 (4 H, m), 2,52 - 2,58 (2 H, m), 2,80 - 2,86 (2 H, m), 3,09 - 3,14 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,53 - 3,57 (2 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 6,10 - 6,16 (1 H, m), 6,90 - 6,93 (1 H, m), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 7,31 - 7,36 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (3 H, m).	540

[Bảng 3-5]

Bảng 3-5

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-26		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0,89 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,42 (4 H, br. s.), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,70 - 2,81 (2 H, m), 3,53 (2 H, s), 3,55 - 3,60 (4 H, m), 3,61 - 3,70 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,48 - 7,56 (1 H, m), 7,58 - 7,67 (1 H, m), 7,72 - 7,83 (3 H, m), 7,89 (1 H, d, J=7,4 Hz)	502
D-27		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0,89 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,62 - 1,72 (2 H, m), 1,84 (2 H, dd, J=7,6, 3,5 Hz), 2,46 (2 H, d, J=8,3 Hz), 2,68 - 2,76 (2 H, m), 3,08 (2 H, br. s.), 3,40 (2 H, dd, J=10,1, 1,9 Hz), 3,47 - 3,55 (4 H, m), 3,65 (1 H, dq, J=13,6, 6,8 Hz), 7,36 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,50 - 7,56 (1 H, m), 7,58 - 7,65 (1 H, m), 7,75 - 7,82 (3 H, m), 7,88 (1 H, d, J=7,4 Hz)	528
D-28		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0,90 (6 H, d, J=6,6 Hz), 2,36 - 2,40 (1 H, m), 2,41 - 2,46 (2 H, m), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,61 (1 H, dt, J=3,7, 1,9 Hz), 2,79 (2 H, t, J=7,2 Hz), 3,53 (2 H, s), 3,57 (4 H, t, J=4,7 Hz), 3,61 - 3,69 (1 H, m), 7,52 - 7,56 (1 H, m), 7,59 - 7,65 (1 H, m), 7,79 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,83 (2 H, s), 7,89 (1 H, d, J=7,8 Hz), 8,36 - 8,40 (1 H, m)	503
D-29		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 0,86 - 0,92 (6 H, m), 1,66 - 1,73 (2 H, m), 1,81 - 1,88 (2 H, m), 2,44 - 2,48 (2 H, m), 2,75 (2 H, t, J=7,4 Hz), 3,09 (2 H, br. s.), 3,40 (2 H, dd, J=9,9, 1,7 Hz), 3,49 (2 H, d, J=9,9 Hz), 3,53 (2 H, s), 3,61 - 3,69 (1 H, m), 7,52 - 7,56 (1 H, m), 7,59 - 7,66 (1 H, m), 7,80 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,82 - 7,92 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J=1,7 Hz)	529
D-30		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 1,09 (9 H, s), 2,43 (4 H, br. s.), 2,51 - 2,55 (2 H, m), 2,72 - 2,79 (2 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,57 (4 H, t, J=4,7 Hz), 7,34 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,49 - 7,56 (1 H, m), 7,59 - 7,67 (2 H, m), 7,76 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,79 - 7,83 (2 H, m)	516
D-31		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ; 1,09 (9 H, s), 1,66 - 1,72 (2 H, m), 1,81 - 1,87 (2 H, m), 2,42 - 2,47 (2 H, m), 2,68 - 2,76 (2 H, m), 3,08 (2 H, br. s.), 3,40 (2 H, dd, J=9,9, 1,7 Hz), 3,47 - 3,57 (4 H, m), 7,36 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,48 - 7,57 (1 H, m), 7,59 - 7,67 (2 H, m), 7,76 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,78 - 7,83 (2 H, m)	542

[Bảng 3-6]

Bảng 3-6

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-32		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,30 (9 H, s), 2,52 (4 H, br. s.), 2,57 - 2,65 (2 H, m), 2,83 (2 H, t, J=7,6 Hz), 3,48 (2 H, s), 3,73 (4 H, t, J=4,5 Hz), 5,60 (1 H, br. s.), 7,31 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,34 - 7,41 (1 H, m), 7,51 - 7,57 (1 H, m), 7,64 - 7,72 (1 H, m), 8,10 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,42 (1 H, d, J=2,1 Hz)	517
D-33		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm ; 1,09 (9 H, s), 1,67 - 1,72 (2 H, m), 1,82 - 1,87 (2 H, m), 2,45 - 2,48 (2 H, m), 2,75 (2 H, t, J=7,2 Hz), 3,09 (2 H, d, J=0,8 Hz), 3,40 (2 H, dd, J=9,9, 1,7 Hz), 3,50 (2 H, d, J=9,9 Hz), 3,54 (2 H, s), 7,54 (1 H, ddd, J=8,9, 4,3, 2,5 Hz), 7,62 (1 H, t, J=8,9 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,80 - 7,84 (1 H, m), 7,84 - 7,88 (1 H, m), 8,40 (1 H, d, J=2,1 Hz)	543
D-34		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 0,92 (3 H, d, J=6,2 Hz), 1,12 (6 H, d, J=6,2 Hz), 1,76 - 1,85 (1 H, m), 1,89 - 1,98 (3 H, m), 2,56 - 2,64 (2 H, m), 2,84 - 2,91 (1 H, m), 3,27 - 3,32 (1 H, m), 3,41 (1 H, br. s.), 3,51 - 3,59 (4 H, m), 3,70 - 3,80 (2 H, m), 3,96 - 4,06 (1 H, m), 5,65 - 5,74 (1 H, m), 7,33 - 7,38 (1 H, m), 7,45 - 7,51 (3 H, m), 7,69 (1 H, dd, J=8,5, 2,3 Hz), 8,13 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,42 (1 H, d, J=2,1 Hz).	525
D-35		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,08 - 1,16 (6 H, m), 2,53 (4 H, d, J=0,8 Hz), 2,58 - 2,66 (2 H, m), 2,79 - 2,87 (2 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,75 (4 H, t, J=4,5 Hz), 3,94 - 4,09 (1 H, m), 5,85 (1 H, d, J=10,3 Hz), 7,29 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,57 - 7,71 (3 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 7,83 - 7,93 (2 H, m)	518
D-36		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 0,92 (4 H, d, J=6,2 Hz), 1,12 - 1,18 (6 H, m), 1,75 - 1,97 (3 H, m), 2,44 (1 H, dd, J=12,6, 8,9 Hz), 2,55 (1 H, d, J=5,4 Hz), 2,99 (1 H, dd, J=13,4, 2,7 Hz), 3,34 (1 H, d, J=5,4 Hz), 3,41 - 3,48 (3 H, m), 3,56 (2 H, ddd, J=7,6, 5,4, 2,7 Hz), 3,72 - 3,80 (2 H, m), 4,00 - 4,07 (1 H, m), 5,84 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,22 - 7,36 (4 H, m), 7,51 (1 H, dd, J=6,6, 2,5 Hz), 7,83 - 7,88 (2 H, m)	542
D-37		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,16 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,85 - 1,97 (4 H, m), 2,49 - 2,59 (2 H, m), 2,78 - 2,86 (2 H, m), 3,10 (2 H, br. s.), 3,46 (2 H, s), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 3,70 - 3,78 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 5,91 - 5,97 (1 H, m), 6,90 - 6,94 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, J=7,4, 2,5 Hz), 7,21 (1 H, dd, J=10,5, 8,5 Hz), 7,31 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,89 (2 H, d, J=8,7 Hz).	524

[Bảng 3-7]

Bảng 3-7

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-38		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,13 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,91 (4 H, br. s.), 2,49 - 2,59 (2 H, m), 2,76 - 2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, br. s.), 3,49 - 3,56 (4 H, m), 3,67 - 3,74 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 3,98 - 4,06 (1 H, m), 5,70 - 5,78 (1 H, m), 6,94 - 6,99 (1 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=7,4, 2,5 Hz), 7,21 (1 H, dd, J=10,5, 8,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J=7,0 Hz), 8,13 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,46 (1 H, d, J=2,5 Hz).	525
D-39		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,85 - 1,97 (4 H, m), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 2,78 - 2,85 (2 H, m), 3,10 (2 H, br. s.), 3,48 (2 H, s), 3,50 - 3,56 (2 H, m), 3,70 - 3,78 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 6,01 - 6,08 (1 H, m), 6,89 - 6,92 (1 H, m), 6,92 - 6,95 (1 H, m), 7,02 (1 H, dd, J=8,3, 2,5 Hz), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,42 (1 H, t, J=8,3 Hz), 7,90 (2 H, d, J=8,3 Hz).	506
D-40		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,12 (6 H, d, J=6,2 Hz), 1,90 (4 H, br. s.), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 2,77 - 2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, br. s.), 3,50 - 3,57 (4 H, m), 3,71 (2 H, d, J=9,9 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,98 - 4,05 (1 H, m), 5,74 - 5,80 (1 H, m), 6,93 - 6,99 (2 H, m), 7,01 - 7,05 (1 H, m), 7,43 (1 H, t, J=8,3 Hz), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,46 (1 H, d, J=2,1 Hz).	507
D-41		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,16 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,84 - 1,97 (4 H, m), 2,49 (2 H, br. s.), 2,82 (2 H, br. s.), 3,15 (2 H, br. s.), 3,47 (2 H, s), 3,54 (2 H, d, J=9,5 Hz), 3,72 - 3,81 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 5,90 - 5,97 (1 H, m), 6,90 - 6,94 (1 H, m), 7,05 (1 H, dd, J=7,4, 2,5 Hz), 7,18 - 7,25 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd, J=8,1, 1,9 Hz), 7,62 (1 H, d, J=1,7 Hz).	554
D-42		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm ; 1,15 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,84 - 1,97 (4 H, m), 2,50 (2 H, br. s.), 2,82 (2 H, br. s.), 3,16 (2 H, br. s.), 3,49 (2 H, s), 3,54 (2 H, d, J=9,5 Hz), 3,73 - 3,81 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 6,02 - 6,08 (1 H, m), 6,90 - 6,92 (1 H, m), 6,92 - 6,95 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, J=8,7, 2,5 Hz), 7,23 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,43 (1 H, t, J=8,1 Hz), 7,46 (1 H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,63 - 7,67 (1 H, m).	536

Bắt đầu từ các hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo P-D21 và ví dụ tham khảo P-D22 cũng như từ amin tương ứng, quy trình giống như trong ví dụ A-01 được

áp dụng để điều chế các hợp chất sau:

Ví dụ D-43: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-44: 2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-45: 2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-46: 2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-47: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-48: 2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(thiomorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-49: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(4-metylpiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-50: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-metoxypiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-51: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(octahydroisoquinolin-2(1H)-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-52: 2-[4-(3-clophenyl)-1-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]etyl}phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-53: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-metylmorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-54: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-etylmorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-55: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-56: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]non-2-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

Ví dụ D-57: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-5-

oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-58: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-59: 2-[4-(3-clophenyl)-5-oxo-1-(4-{2-[4-(triflometyl)piperidin-1-yl]etyl}phenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

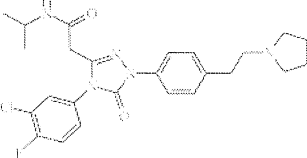
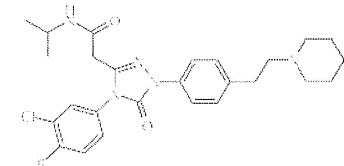
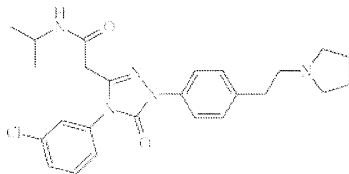
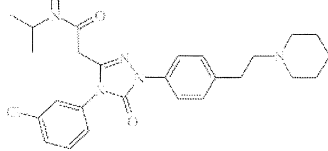
Ví dụ D-60: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3,5-dimetylmorpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit;

Ví dụ D-61: 2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)acetamit.

Bảng 4 thể hiện kết quả của phép đo $^1\text{H-NMR}$ và MS trong các ví dụ từ D-43 đến D-46.

[Bảng 4]

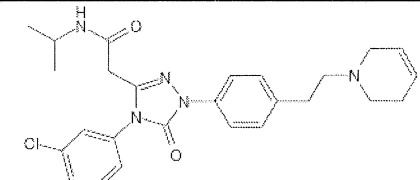
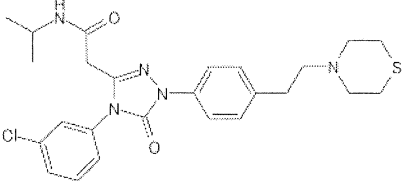
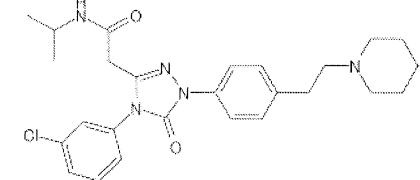
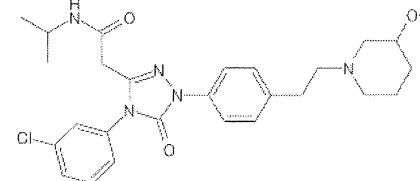
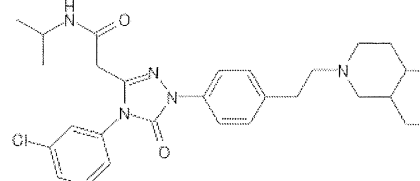
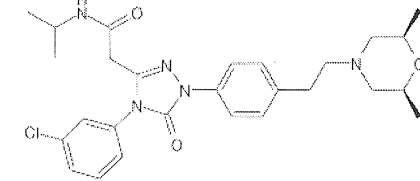
Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	¹ H NMR	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-43		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,16 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,85 (4 H, br. s.), 2,50 - 2,97 (7 H, m), 3,46 (2 H, s), 4,01 - 4,09 (1 H, m), 5,83 - 5,92 (1 H, m), 7,28 - 7,36 (5 H, m), 7,51 - 7,54 (1 H, m), 7,87 (2 H, d, J=8,3 Hz)	486
D-44		¹ H NMR (600 MHz, HLOOROFORM-d) δ ppm ; 1,16 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,43 - 1,50 (2 H, m), 1,63 (4 H, br. s.), 2,39 - 2,53 (4 H, m), 2,54 - 2,62 (2 H, m), 2,78 - 2,90 (2 H, m), 3,46 (2 H, s), 3,99 - 4,12 (1 H, m), 5,82 - 5,93 (1 H, m), 7,28 - 7,36 (4 H, m), 7,50 - 7,56 (1 H, m), 7,86 (2 H, d, J=8,7 Hz)	500
D-45		¹ H NMR (600 Hz, CHLOROFORM-d) 6 ppm ; 1,15 (6 H, dd, J=6,6, 0,8 Hz), 1,81 (4 H, br. s.), 2,58 (4 H, br. s.), 2,67 - 2,76 (2 H, m), 2,82 - 2,90 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,96 - 4,12 (1 H, m), 5,89 - 6,02 (1 H, m), 7,30 (3 H, m), 7,37 - 7,52 (3 H, m), 7,87 (2 H, d, J=7,8 Hz)	468
D-46		¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm ; 1,14 (6 H, d, J=6,6 Hz), 1,41 - 1,50 (2 H, m), 1,58 - 1,67 (4 H, m), 2,40 - 2,52 (4 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 2,78 - 2,89 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,98 - 4,10 (1 H, m), 5,90 - 6,00 (1 H, m), 7,27 - 7,34 (3 H, m), 7,38 - 7,49 (3 H, m), 7,86 (2 H, d, J=8,7 Hz)	482

Các bảng từ 5-1 đến 5-3 thể hiện kết quả của phép đo MS và thời gian lưu trong HPLC như được thực hiện trong các ví dụ từ D-47 đến D-61.

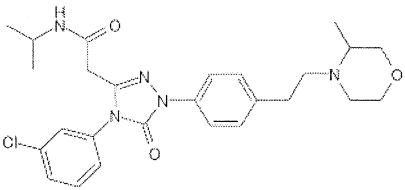
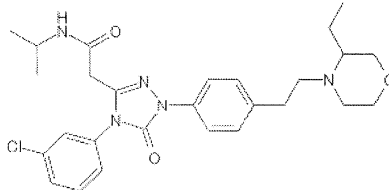
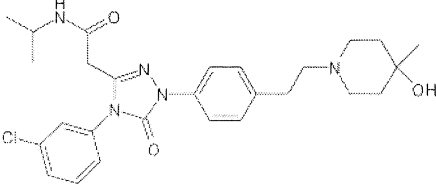
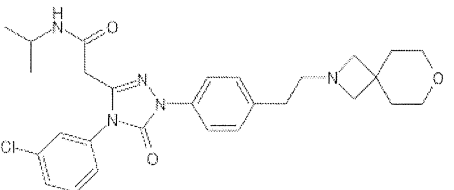
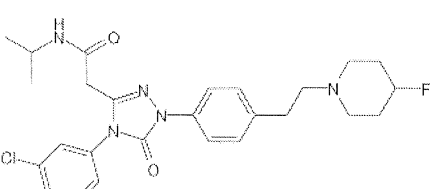
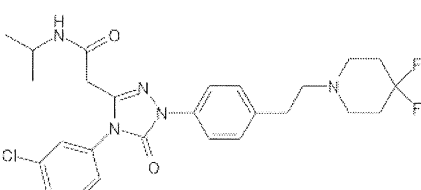
[Bảng 5-1]

Bảng 5-1

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) m/z([M+H] ⁺)
D-47		2 - 1	0,49	480
D-48		2 - 1	0,49	500
D-49		2 - 1	0,54	496
D-50		2 - 1	0,50	512
D-51		2 - 1	0,63	536
D-52		2 - 1	0,52	512

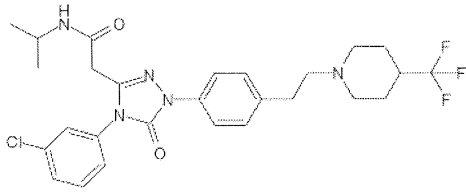
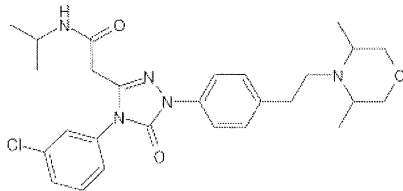
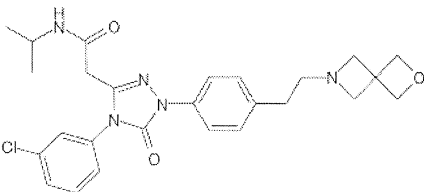
[Bảng 5-2]

Bảng 5-2

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện để đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) $m/z([M+H]^+)$
D-53		2 - 1	0,47	498
D-54		2 - 1	0,51	512
D-55		2 - 1	0,46	512
D-56		2 - 1	0,48	524
D-57		2 - 1	0,50	500
D-58		2 - 1	0,52	518

[Bảng 5-3]

Bảng 5-3

Ví dụ	Cấu trúc	Điều kiện để đo LC-MS	RT (phút)	MS (ESI dương) $m/z([M+H]^+)$
D-59		2 - 1	0,56	550
D-60		2 - 1	0,49	512
D-61		2 - 1	0,44	496

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm gắn kết cho thụ thể V1b

Thụ thể V1b người được biểu hiện tạm thời trong tế bào 293FT (Invitrogen). Các tế bào này được thu gom và sau đó được làm đồng nhất trong 15mmol/L dung dịch đệm axit tris-clohydric (độ pH=7,4 và chứa 2mmol/l magie clorua, 0,3mmol/l axit etylendiamintetraxetic, và 1mmol/l glycol ete axit diamintetraaxetic). Dịch đồng nhất thu được được ly tâm ở $50.000 \times g$ ở 4°C trong 20 phút. Kết tủa được tạo huyền phù lại trong 75mmol/l dung dịch đệm axit tris-clohydric (độ pH=7,4 và chứa 12,5mmol/l magie clorua, 0,3mmol/l axit etylendiamintetraxetic, 1mmol/l glycol ete axit diamintetraaxetic, và 250mmol/l sucroza) để tạo ra chế phẩm màng thô, chế phẩm này được bảo quản ở -80°C cho đến khi thử nghiệm gắn kết được bắt đầu. Trong thử nghiệm gắn kết, chế phẩm màng thô được pha loãng bằng 50mmol/l dung dịch đệm

axit tris-clohydric (độ pH=7,4 và chứa 10mmol/l magie clorua và 0,1% albumin huyết thanh bò) và trộn với mỗi hợp chất thử nghiệm và [^3H]AVP (nồng độ cuối: 0,4 đến 1nmol/l), sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy bằng DMSO sao cho nó có nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 0,01nmol/l đến 1 $\mu\text{mol/l}$ tại thời điểm trộn. Sau khi ủ, hỗn hợp này được lọc hút bằng bộ lọc GF/C mà được thấm sơ bộ bằng 0,3% polyetylenimin. Bộ lọc GF/C được làm khô và sau đó bổ sung chất phát sáng nhấp nháy, hoạt tính phóng xạ còn lại trên bộ lọc được xác định bằng cách sử dụng TopCount (PerkinElmer Inc.). Hoạt tính phóng xạ với sự có mặt của AVP chưa được đánh dấu ở 10 $\mu\text{mol/L}$ được xác định là 0%, và hoạt tính phóng xạ khi không có AVP chưa được đánh dấu được xác định là 100%. Đường cong liều-đáp ứng được vẽ từ các hoạt tính phóng xạ với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau, và nồng độ ức chế 50% (trị số IC_{50}) của hợp chất thử nghiệm được tính toán. Trị số IC_{50} của các hợp chất của sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000nM. Kết quả được thể hiện trên các bảng 6-1 và 6-2.

[Bảng 6-1]

Bảng 6-1

Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)	Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)	Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)
A-01	15	A-31	10~100	B-12	6,3
A-02	3,7	A-32	100~1000	B-13	8,9
A-03	10~100	A-33	100~1000	B-14	6,6
A-04	10~100	A-34	100~1000	B-15	31
A-05	10~100	A-35	100~1000	B-16	5,3
A-06	10~100	A-36	20	B-17	1,4
A-07	18	A-37	10~100	B-18	7,2
A-08	0,82	A-38	10	B-19	6,9
A-09	16	A-39	1,0	B-20	0,43
A-10	3,7	A-40	10~100	B-21	10~100
A-11	10	A-41	100~1000	B-22	10~100
A-12	17	A-42	6,3	B-23	10~100
A-13	10~100	A-43	0,49	B-24	100~1000
A-14	100~1000	A-44	0,16	B-25	10~100
A-15	2,4	A-45	34	B-26	100~1000
A-16	100~1000	A-46	100~1000	B-27	10~100
A-17	10~100	A-47	100~1000	B-28	<10
A-18	19	A-48	100~1000	B-29	10~100
A-19	10~100	A-49	100~1000	B-30	10~100
A-20	12	B-01	1,4	B-31	10~100
A-21	3,2	B-02	2,2	B-32	100~1000
A-22	2,6	B-03	100~1000	B-33	100~1000
A-23	11	B-04	7,4	B-34	100~1000
A-24	10~100	B-05	11	B-35	100~1000
A-25	14	B-06	3,3	B-36	10~100
A-26	3,4	B-07	4,3	B-37	<10
A-27	3,6	B-08	2,8	B-38	10~100
A-28	10~100	B-09	2,2	B-39	10~100
A-29	27	B-10	12	B-40	10~100
A-30	21	B-11	5,1	B-41	10~100

[Bảng 6-2]

Bảng 6-2

Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)	Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)	Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)
B-42	<10	D-08	10~100	D-38	10~100
C-01	21	D-09	10~100	D-39	10~100
C-02	13	D-10	7,1	D-40	100~1000
C-03	8,6	D-11	10~1000	D-41	2,7
C-04	10~100	D-12	7,0	D-42	7,9
C-05	21	D-13	3,5	D-43	15
C-06	17	D-14	4,7	D-44	16
C-07	7,1	D-15	10~100	D-45	10~100
C-08	10~100	D-16	10~100	D-46	10~100
C-09	27	D-17	3,9	D-47	100~1000
C-10	6,5	D-18	1,5	D-48	10~100
C-11	3,9	D-19	10~1000	D-49	100~1000
C-12	4,3	D-20	20	D-50	100~1000
C-13	16	D-21	7,5	D-51	100~1000
C-14	14	D-22	12	D-52	100~1000
C-15	22	D-23	3,3	D-53	10~100
C-16	100~1000	D-24	10~1000	D-54	10~100
C-17	100~1000	D-25	100~1000	D-55	100~1000
C-18	9,0	D-26	4,4	D-56	10~100
C-19	2,2	D-27	5,3	D-57	10~100
C-20	10~100	D-28	10~100	D-58	10~100
C-21	14	D-29	10~100	D-59	100~1000
C-22	8,8	D-30	2,8	D-60	100~1000
D-01	15	D-31	2,9	D-61	10~100
D-02	10~100	D-32	17		
D-03	14	D-33	9,1		
D-04	100~1000	D-34	3,3		
D-05	2,5	D-35	18		
D-06	4,6	D-36	0,61		
D-07	5,5	D-37	12		

Ví dụ thử nghiệm 2

Xác định hoạt tính đối kháng của thụ thể V1b

Tế bào CHO (ATCC) được cải biến để biểu hiện thụ thể V1b người theo cách ổn định được nuôi cấy trong môi trường Ham's F-12 (chứa 10% FBS và 0,5mg/ml Geneticin). Vào ngày trước khi thử nghiệm, tiến hành gieo với mật độ 20.000 tế bào/lỗ trong đĩa màu đen được phủ poly-D-lysine có 96 lỗ. Vào ngày thử nghiệm, môi trường nuôi cấy được loại bỏ, và dung dịch nạp (1 × HBSS, 10mmol/l HEPES, 0,1% albumin huyết thanh bò, 1,25mmol/l Probenecid, 0,02% Pluronic F-127, 1,5μmol/l Fluo-4-AM,

độ pH=7,4) được bổ sung vào mỗi lỗ, tiếp đó ủ trong thiết bị ủ CO₂ trong một giờ. Sau khi ủ, dung dịch nạp được loại bỏ. Dung dịch thử nghiệm (1 × HBSS, 10mmol/l HEPES, 0,1% albumin huyết thanh bò, 1,25mmol/l Probenecid, độ pH=7,4) chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bổ sung vào các lỗ, sau đó ủ trong thiết bị ủ CO₂ trong 30 phút. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy bằng DMSO sao cho nó có nồng độ cuối là 0,1nmol/l đến 1µmol/l ở thời điểm thử nghiệm. Sau khi ủ, mức cường độ phát huỳnh quang được xác định và AVP được bổ sung bằng FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.); AVP được bổ sung vào để tạo ra nồng độ cuối là 2,5nmol/l ở thời điểm thử nghiệm. Ở nồng độ này, AVP thể hiện từ 70 đến 80% đáp ứng tối đa của nó. Mức độ phát huỳnh quang trong lỗ mà không có hợp chất thử nghiệm lẫn AVP được bổ sung vào được xác định là 0%, và mức độ phát huỳnh quang trong lỗ mà chỉ có AVP được bổ sung vào và không có hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào được xác định là 100%. Đường cong liều-đáp ứng được vẽ từ mức độ phát huỳnh quang sau khi bổ sung AVP với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau, và nồng độ ức chế 50% (trị số IC₅₀) của hợp chất được tính toán. Kết quả được thể hiện trên Bảng 7.

[Bảng 7]

Bảng 7

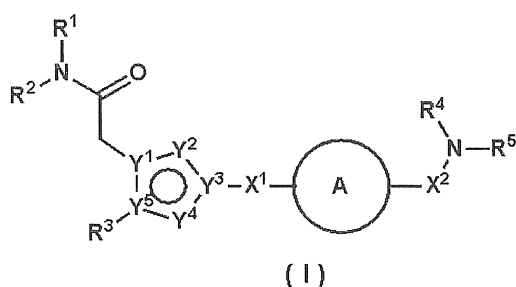
Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ (nmol/l)
A-02	3,2
B-02	10
C-12	32
D-01	21
D-13	13
D-14	12
D-18	0,65

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể đề xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn khí sắc, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, bệnh hói, và v.v..

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Hợp chất azol có công thức I:



[trong công thức I,

R¹ là nguyên tử hydro, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C₃₋₇ xycloalkyl, và C₁₋₅ alkoxy), C₃₋₇ xycloalkyl, hoặc dị vòng no có 4 đến 8 cạnh;

R² là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₅ alkyl;

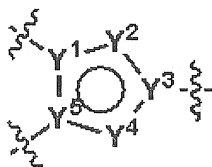
R³ là aryl hoặc heteroaryl (aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₅ alkoxy, C₁₋₅ alkyl, nguyên tử halogen, triflometyl, triflometoxy, xyano, hydroxy, diflometoxy, và C₁₋₅ alkylsulfonyl);

R⁴ và R⁵ có thể là giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C₃₋₇ xycloalkyl, và C₁₋₅ alkoxy), C₃₋₇ xycloalkyl, hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, và triflometyl), hoặc

R⁴ và R⁵, cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, oxo, aminocarbonyl, mono-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, triflometyl, amino, mono-C₁₋₅ alkylamino, di-C₁₋₅ alkylamino và

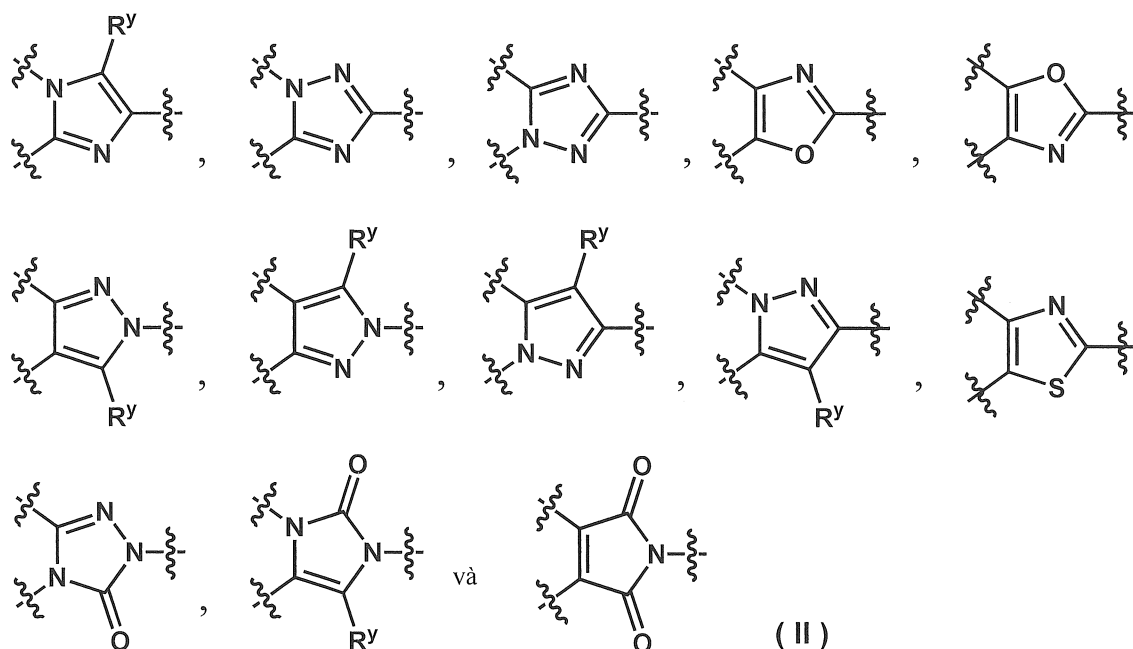
C₂₋₅ alkanoylamino, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C₁₋₅ alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl hoặc 7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl;

vòng azol tùy ý được thế này có công thức α :



(α)

có cấu trúc bất kỳ trong số các công thức II sau:



trong đó:

R^y là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₅ alkyl;

X¹ và X² là sao cho

i) khi X¹ là liên kết đơn hoặc công thức -CO-, X² là -C₁₋₅ alkylen- hoặc -O-C₁₋₅ alkylen-; và

ii) khi X¹ là công thức -CONR^{x1}-, X² là liên kết đơn;

R^{x1} là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₅ alkyl; và

vòng A là vòng benzen, dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên

tử halogen và C₁₋₅ alkoxy), dị vòng no hoặc không no một phần có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một oxo) hoặc C₃₋₇ xycloalkan] hoặc muối được dụng của hợp chất azol.

2. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó trong công thức I nêu trên,

R⁴ và R⁵ có thể là giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, C₃₋₇ xycloalkyl, và C₁₋₅ alkoxy), C₃₋₇ xycloalkyl, hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, và triflometyl), hoặc

R⁴ và R⁵, cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁₋₅ alkyl (C₁₋₅ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C₂₋₅ alkanoyl, oxo, aminocarbonyl, mono-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₅ alkylaminocarbonyl và triflometyl, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C₁₋₅ alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl hoặc 7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl.

3. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong công thức I nêu trên,

X¹ là liên kết đơn;

X² là -C₁₋₅ alkylen- hoặc -O-C₁₋₅ alkylen-; và

vòng A là vòng benzen, dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₅ alkoxy) hoặc dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một oxo).

4. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng A là vòng benzen hoặc dị vòng thơm có 6 cạnh (vòng benzen và dị vòng thơm có 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₅ alkoxy).

5. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin (vòng benzen và vòng pyridin này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và C₁₋₅ alkoxy).

6. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó trong công thức I nêu trên,

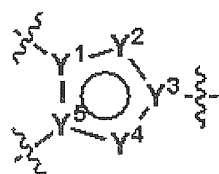
R¹ là C₁₋₅ alkyl;

R² là nguyên tử hydro; và

R³ là phenyl hoặc pyridyl (phenyl và pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, và C₁₋₅ alkylsulfonyl).

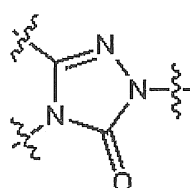
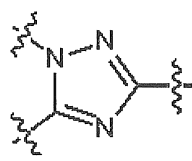
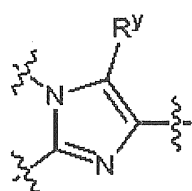
7. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó trong công thức I nêu trên,

vòng azol tùy ý được thế này có công thức α :



(α)

có cấu trúc bất kỳ trong số các nhóm có công thức III sau:



(III)

trong đó:

R^y là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

8. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó trong công thức I nêu trên,

X^1 là liên kết đơn;

X^2 là etylen hoặc metyletylen; và

R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_{1-5} alkyl (C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl), C_{1-5} alkoxy, nguyên tử halogen, xyano, C_{2-5} alkanoyl và triflometyl, và dị vòng no hoặc không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa nhóm C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl.

9. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó trong công thức I nêu trên,

R^4 và R^5 , cùng với nguyên tử nitơ kế bên tạo ra dị vòng no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử oxy trong vòng ngoài nguyên tử nitơ kế bên (dị vòng no có 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl và C_{1-5} alkyl, và dị vòng no có 6 cạnh tùy ý chứa nhóm C_{1-5} alkylen liên kết ngang với hai nguyên tử cacbon khác nhau trong vòng) hoặc tạo ra 2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl.

10. Hợp chất azol hoặc muối được dụng của chúng theo điểm 1, trong đó hợp chất azol có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-(4-{2-[3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl]etyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(pyrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-(4-{2-[(2R)-2-methylpyrolidin-1-yl]ethyl}phenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-metoxypiperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-{4-[2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-methylpyrolidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-{4-[2-(3,5-dimethylmorpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{6-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-5-metyl-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clo-4-flophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-metoxyphenyl)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{2-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(4-flo-3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-clo-4-flophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

- N-tert-butyl-2-[5-(3-clophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;
- 2-[5-(3-clo-4-flophenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(4-flo-3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- N-tert-butyl-2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit;
- 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[3-{2-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[3-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-(3-metoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]non-2-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(3-metoxyphenyl)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[1-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;
- 2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)ethyl]phenyl}-1,3-oxazol-5-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-2-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1,3-thiazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[3-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[5-(3-clophenyl)-3-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-

azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-flo-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxi-4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

N-tert-butyl-2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)ethyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]axetamit;

2-[4-(3-clophenyl)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]pyridin-2-yl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-(1-{4-[2-(morpholin-4-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)propyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[1-{3-metoxy-4-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)etyl]phenyl}-4-(3-metoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit;

2-[4-(3-clo-4-flophenyl)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-yl)etyl]phenyl}-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit; và

2-[2-(3-clophenyl)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)etyl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit.

11. Dược phẩm chứa hợp chất azol hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm hoạt chất.

12. Thuốc chứa hợp chất azol hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm hoạt chất, trong đó thuốc này được sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn khí sắc, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, rối loạn ăn uống, bệnh tăng huyết áp, bệnh dạ dày-ruột, chứng nghiện thuốc, bệnh động kinh, bệnh nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ não, chứng phù não, tổn thương đầu, bệnh viêm, bệnh liên quan đến miễn dịch, hoặc bệnh hói.