



(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)



1-0024890

(51)⁷ C07D 249/12; A61P 9/00; C07D 401/06; (13) B
C07D 417/06; C07D 409/06; C07D
409/14; C07D 413/06; C07D 413/14;
A61K 31/4196; C07D 403/06

(21) 1-2012-02829

(22) 25/02/2011

(86) PCT/EP2011/052781 25/02/2011

(87) WO2011/104322 01/09/2011

(30) 10 2010 009 631.8 27/02/2010 DE

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/01/2013 298A

(73) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)

Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany

(72) FÜRSTNER, Chantal (CH); KELDENICH, Jörg (DE); DELBECK, Martina (DE);
KOLKHOF, Peter (DE); KRETSCHMER, Axel (DE); PLUSCHKELL, Ingo (DE);
POOK, Elisabeth (DE); SCHMECK, Carsten (DE); TRÜBEL, Hubert (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ARYLTRIAZOLON ĐƯỢC LIÊN KẾT BISARYL, QUY TRÌNH
ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-aryl-1,2,4-triazolon được liên kết bisaryl và quy trình
điều chế chúng. Các hợp chất này hữu ích trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể
hơn là để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa
chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-aryl-1,2,4-triazolon được liên kết bisaryl, và quy trình điều chế chúng. Các hợp chất theo sáng chế đơn độc hoặc kết hợp hữu dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh và để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể hơn để điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn tim mạch. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hàm lượng chất lỏng của cơ thể người chịu nhiều cơ chế kiểm soát sinh lý khác nhau, mục đích của các cơ chế này là giữ hàm lượng chất lỏng ổn định (hằng định nội mô thể tích). Trong quy trình này, sự nạp thể tích của hệ mạch và nồng độ osmol trên lit nước dung dịch của huyết thanh được ghi liên tục bằng các cảm biến phù hợp (bộ phận nhận cảm áp và thụ thể thẩm thấu). Thông tin mà các cảm biến này cung cấp cho các tâm liên quan trong não điều tiết hành vi uống và kiểm soát sự bài tiết chất lỏng qua thận nhờ tín hiệu dịch và thần kinh. Vasopressin hocmon peptit đóng vai trò quan trọng trong cơ chế này [Schrier R.W., Abraham, W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)].

Vasopressin được tạo ra trong các neuron nội tiết chuyên dụng trong Nucleus supraopticus và N. paraventricularis trong thành của tâm thất thứ ba (vùng dưới đồi) và được vận chuyển từ đó dọc theo sự xử lý thần kinh vào trong các thùy sau tuyến yên (tuyến yên thần kinh). Ở đó, hocmon được giải phóng vào trong dòng máu theo sự kích thích. Sự hao hụt thể tích, ví dụ do xuất huyết cấp tính, đổ mồ hôi nặng, khát nước kéo dài hoặc tiêu chảy, là nhân tố kích thích sự tràn ra mạnh của hocmon. Ngược lại, sự bài tiết vasopressin bị ức chế bởi sự tăng thể tích trong mạch, ví dụ do kết quả của sự nạp chất lỏng tăng.

Vasopressin hoạt động chủ yếu thông qua ba thụ thể, mà được phân loại là thụ thể V1a, V1b và V2 và thuộc họ thụ thể ghép protein G. Thụ thể V1a chủ yếu được đặt

trên tế bào của hệ thống cơ trơn mạch máu. Hoạt tính của chúng làm tăng sự co mạch, kết quả là sự kháng ngoại biên và huyết áp tăng. Ngoài ra, thụ thể V1a cũng có thể phát hiện thấy trong gan. Thụ thể V1b (còn gọi là thụ thể V3) có thể phát hiện thấy trong hệ thần kinh trung ương. Cùng với hormone giải phóng corticotropin (CRH), vasopressin điều tiết sự bài tiết norepinephrine và do stress gây ra của hormone adrenocorticotrophic (ACTH) qua thụ thể V1b. Thụ thể V2 được đặt trong biểu mô dạng ống và biểu mô của các ống góp trong thận. Hoạt tính của chúng làm cho các biểu mô này có thể thấm vào nước. Hiện tượng này là do sự kết hợp của các aquaporin (kênh nước đặc biệt) trong màng tế bào lòng ống của các tế bào biểu mô.

Tầm quan trọng của vasopressin đối với sự tái hấp thụ nước từ nước tiểu trong thận trở nên rõ ràng từ hình ảnh lâm sàng của đái tháo nhạt, mà do sự thiếu hụt hormone gây ra, ví dụ, do tổn thương tuyến yên. Những người bệnh mà có hình ảnh lâm sàng này bài tiết tới 20 lít nước tiểu trên 24 giờ nếu họ không được thay thế hormone. Thể tích này tương ứng với khoảng 10% nước tiểu ban đầu. Do tầm quan trọng của nó đối với sự tái hấp thụ nước từ nước tiểu, nên vasopressin còn được gọi là hormone chống lợi tiểu (ADH). Theo lô gic, sự ức chế được hoạt tính của vasopressin/ADH lên thụ thể V2 dẫn đến tăng bài tiết nước tiểu. Ngược lại với hoạt tính của các chất lợi tiểu khác (thiazit và các chất lợi tiểu vòng), tuy nhiên, chất đối kháng thụ thể V2 gây ra sự bài tiết nước tăng, mà về cơ bản không làm tăng sự bài tiết chất điện phân. Có này có nghĩa là nhờ thuốc chứa chất đối kháng V2, hiện tượng nội cân bằng thể tích có thể được phục hồi mà không ảnh hưởng đến sự nội cân bằng chất điện phân. Do đó, các thuốc có hoạt tính của chất đối kháng V2 đặc biệt thích hợp để điều trị tất cả các tình trạng bệnh lý liên quan đến sự quá tải nước của cơ thể, mà không làm tăng chất điện giải một cách hiệu quả. Sự bất thường lớn về chất điện giải có thể đo được trong ngành hóa học lâm sàng là bệnh giảm natri huyết (nồng độ natri $< 135\text{mmol/L}$); đó là sự bất thường điện giải quan trọng nhất ở các bệnh nhân, với tỷ lệ mắc mới là khoảng 5% hoặc 250 000 trường hợp trong một năm tính riêng ở nước Mỹ. Nếu nồng độ natri trong huyết thanh giảm xuống dưới 115 mmol/L , sắp xảy ra trạng thái hôn mê và tử vong.

Tùy thuộc vào nguyên nhân cơ bản, tiến hành phân biệt giữa chứng giảm natri huyết giảm lưu lượng máu, thể tích máu bình thường và tăng lưu lượng máu. Các dạng

tăng lưu lượng máu với sự hình thành chứng phù có ý nghĩa lớn về mặt lâm sàng. Ví dụ điển hình về các dạng này là hội chứng bài tiết ADH/vasopressin (SIAD) không thích hợp (ví dụ, sau chấn thương sọ não hoặc là sự tạo u ở phần dưới cơ thể trong các bệnh ung thư biểu mô) và chứng giảm natri huyết tăng lưu lượng máu ở bệnh xơ gan, các loại bệnh thận và suy tim [De Luca L. et al., *Am. J. Cardiol.* 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]. Cụ thể, bệnh nhân mắc suy tim, cho dù có chứng giảm natri huyết và chứng tăng lưu lượng máu kèm theo, thường thể hiện mức vasopressin tăng cao, mà được coi là kết quả của sự điều tiết thần kinh dịch tiết bị rối loạn trong bệnh suy tim [Francis G.S. et al., *Circulation* 82, 1724-1729 (1990)].

Sự điều tiết thần kinh dịch tiết về cơ bản tự biểu hiện theo sự tăng cao của tín hiệu giao cảm và sự hoạt hóa không phù hợp của hệ renin-angiotensin-aldosteron. Mặc dù sự ức chế các thành phần này một mặt bởi chất phong bế thụ thể beta và mặt khác bởi chất ức chế ACE hoặc chất phong bế angiotensin-thụ thể hiện là một phần vốn có trong điều trị bệnh suy tim, sự tăng cao không phù hợp của sự bài tiết vasopressin trong bệnh suy tim tiến triển hiện vẫn không thể được điều trị một cách đầy đủ. Ngoài hiện tượng giữ nước do các thụ thể V2 gây ra và kết quả huyết động học không có lợi liên quan đến hiện tượng này về sự tải ngược tăng, làm rộng tâm thất trái, áp suất trong mạch máu phổi và hiệu suất của tim cũng bị ảnh hưởng không tốt bởi sự co mạch do V1a gây ra. Hơn nữa, trên cơ sở dữ liệu thử nghiệm ở động vật, hoạt tính thúc đẩy sự phình trương trực tiếp lên cơ tim cũng được cho là do vasopressin. Đối ngược tác dụng của sự giãn nở thể tích lên thận, mà do sự hoạt hóa của thụ thể V2 gây ra, hoạt tính trực tiếp lên cơ tim được kích hoạt bằng hoạt tính của thụ thể V1a.

Vì những lý do này, các chất mà ức chế hoạt tính của vasopressin lên thụ thể V2 và/hoặc V1a thích hợp để điều trị bệnh suy tim. Cụ thể, các hợp chất có hoạt tính kết hợp lên cả hai thụ thể vasopressin (V1a và V2) phải có tác dụng lên cả thận và huyết động học thích hợp và do đó tạo ra tiêu sử đặc biệt lý tưởng để điều trị cho bệnh nhân bị suy tim. Sự cung cấp các chất đối kháng vasopressin kết hợp này cũng có nghĩa khi sự giảm bớt thể tích chỉ thông qua sự phong bế thụ thể V2 có thể đưa đến sự kích thích của các thụ thể thẩm thấu và kết quả là sự tăng bù trừ tiếp tục ở sự giải phóng vasopressin. Vì vậy, trong sự vắng mặt của thành phần phong bế đồng thời thụ thể

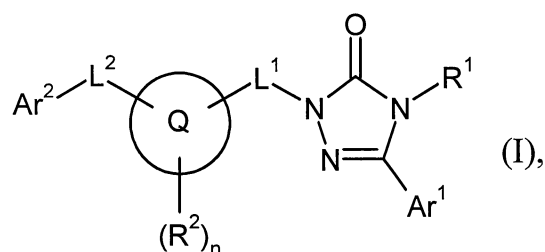
V1a, tác dụng có hại của vasopressin như ví dụ vasoconstriction và phì đại cơ tim, có thể tiếp tục được tăng cường[Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)].

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có hoạt tính là chất đối kháng thụ thể V1a/V2 chọn lọc hoặc kép hiệu nghiệm và thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể hơn thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh rối loạn tim mạch.

EP 0 412 594-A2, WO 92/20662-A1 và US 2001/0020100-A1 mô tả các 4-(biphenylalkyl)-1,2,4-triazolon có hoạt tính angiotensin II-antagonistic để điều trị các bệnh rối loạn tim mạch. WO 99/31099-A1 yêu cầu bảo hộ các 1,2,4-triazolon được thể khác nhau làm chất đối kháng thụ thể integrin hữu ích trong trị liệu. Sự sử dụng các 5-aryl-1,2,4-triazolon làm thuốc với hoạt tính bảo vệ thần kinh được bộc lộ trong WO 99/54315-A2, và WO 2006/117657-A1 mô tả các dẫn xuất 4,5-diaryltriazolon làm chất chống viêm. WO 2006/078698-A1 yêu cầu bảo hộ các hợp chất dị vòng khác nhau làm chất ức chế phosphatase tyrosin để điều trị bệnh tiểu đường. WO 2005/105779-A1 bộc lộ 3-heterocycl-4-phenyltriazol làm chất ức chế vasopressin V1A, và WO 2007/134862-A1 mô tả các 5-aryl-1,2,4-triazolon được gắn theo kiểu amit làm các chất đối kháng vasopressin. WO 00/58306-A1 và WO 00/68227-A1 bộc lộ các benzoylpyrazol và isoxazol được thể theo kiểu dị vòng làm thuốc diệt cỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

R¹ là (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl hoặc (C₂-C₆)-alkynyl, mỗi chúng có thể được thể đơn đến ba bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo,

clo, xyano, triflometyl, oxo, hydroxyl, diflometoxy, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₇)-xycloalkyl và phenyl,

trong đó (C₃-C₇)-xycloalkyl có thể được thế lên tới hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy

và

trong đó phenyl có thể được thế ba lần bằng các gốc khác hoặc giống nhau được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, nitro, diflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, hydroxymetyl, diflometoxy, triflometoxy, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxymetyl, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl và di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl,

hoặc

là (C₃-C₇)-xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, oxo, hydroxyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

Ar¹ là phenyl, thienyl hoặc furyl, mỗi chúng có thể được thế đơn đến thế ba bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, nitro, diflometyl, triflometyl, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxyl, triflometoxy và (C₁-C₄)-alkoxy,

L¹ là nhóm -CH₂-, -C(=O)- hoặc -SO₂-,

Q là vòng phenyl, vòng heteroaryl 5 cạnh có tới ba dị nguyên tử từ nhóm bao gồm N, O và S hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh có đến ba nguyên tử vòng nitơ,

R² là phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, clo, brom, xyano, nitro, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, phenyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy, amino, aminocacbonylamino, (C₁-C₄)-alkylcacbonylamino, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl và di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl,

trong đó phần tử thế (C₁-C₄)-alkyl có thể được thế bằng hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy, carbamoyloxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl, mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl hoặc lên tới ba lần bằng flo

và

trong đó phần tử thế phenyl có thể được thế bằng flo, clo, xyano, metyl, triflometyl hoặc metoxy,

n là số 0, 1 hoặc 2,

trong đó trong trường hợp phần tử thế R^2 lặp lại hai lần thì nghĩa của nó có thể giống hoặc khác nhau,

L^2 là liên kết, là $-O-$ hoặc là nhóm có công thức $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ trong đó:

R^{3A} là hydro, flo hoặc metyl,

R^{3B} là hydro, flo, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4) -alkoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc carbamoyloxy hoặc lên tới ba lần bằng flo,

hoặc

R^{3A} và R^{3B} được gắn với nhau và cùng tạo thành cầu $-(CH_2)_r$ trong đó:

r là số 2, 3, 4 hoặc 5

và nhóm CH_2 của cầu này có thể được thế bằng $-O-$,

và

p là số 1 hoặc 2,

trong đó trong trường hợp nhóm $-CR^{3A}R^{3B}-$ lặp lại hai lần thì nghĩa của R^{3A} và R^{3B} trong mỗi trường hợp có thể giống hoặc khác nhau,

và

Ar^2 là phenyl, naphthyl hoặc heteroaryl 5 đến 10 thành phần có tới ba dị nguyên tử vòng từ nhóm gồm N, O và S, mỗi chúng có thể được thế đơn đến thế ba bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, nitro, diflometyl, triflometyl, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxyl, diflometoxy, triflometoxy và (C_1-C_4) -alkoxy,

và các muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Tất cả các đối tượng và khía cạnh sau đây mà không được bao hàm bởi các yêu cầu bảo hộ chỉ đơn thuần được bộc lộ mà không phải là một phần của sáng chế, ngay cả khi chúng được nêu dưới dạng sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và các muối, solvat, và solvat của các muối của chúng; các hợp chất có công thức nêu dưới đây được bao gồm bởi công thức (I), và các muối, solvat, và solvat của các muối của chúng; và còn các hợp chất được nêu dưới đây là các ví dụ thực hiện và được bao hàm bởi công thức (I), và các muối, solvat, và solvat của các muối của chúng; trong phạm vi là các hợp chất nêu dưới đây được bao gồm bởi công thức (I) không phải là các muối, solvat đã có, và các solvat của các muối này.

Tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau, tức là ở dạng đồng phân cấu hình hoặc nếu phù hợp còn ở dạng đồng phân hình thể (đồng phân đối ảnh và/hoặc đồng phân không đối quang, bao gồm các chất trong trường hợp của các chất đồng phân quang học). Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp tương ứng của chúng. Phần tử cấu thành đồng đều về đồng phân lập thể có thể được tách từ các hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh và/hoặc đồng phân đối quang theo cách đã biết, quy trình sắc ký tốt hơn là được sử dụng cho sự tách này, cụ thể sắc ký HPLC trên pha đối xứng hoặc không đối xứng.

Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế có thể xảy ra ở dạng hỗn biến, sáng chế bao gồm tất cả dạng hỗn biến.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế ở đây được hiểu có nghĩa là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế được trao đổi cho nguyên tử khác có cùng số nguyên tử, nhưng có nguyên tử khối khác với nguyên tử khối mà thường hoặc hay xảy ra. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế là các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, như ^2H (deuteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Biến thể đồng vị cụ thể của hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các biến thể trong đó một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ được kết hợp vào, có thể có lợi, ví dụ, cho sự kiểm tra cơ chế hoạt động hoặc sự phân bố hợp chất hoạt tính trong cơ thể; do khả năng điều chế và khả năng phát hiện tương đối dễ dàng, đặc biệt các hợp chất được đánh dấu bằng các đồng vị ^3H hoặc ^{14}C

rất thích hợp cho mục đích này. Ngoài ra, sự kết hợp của các đồng vị, ví dụ deuteri, có thể dẫn đến lợi ích trị liệu đặc biệt do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn của hợp chất, ví dụ sự kéo dài thời gian bán hủy trong cơ thể hoặc sự giảm liều dùng hoạt tính yêu cầu; do đó, những biến đổi này của hợp chất theo sáng chế trong một số trường hợp cũng có thể tạo thành phương án được ưu tiên của sáng chế. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình thông thường đã biết với người có trình độ trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phương pháp mô tả dưới đây và các phương pháp mô tả trong phần Ví dụ thực hiện, bằng cách sử dụng các biến đổi đồng vị tương ứng của các chất phản ứng đặc biệt và/hoặc hợp chất ban đầu trong bản mô tả này.

Muối được ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là các muối sinh dụng của hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra còn bao gồm các muối mà, mặc dù không thích hợp cho ứng dụng được, tuy nhiên có thể được sử dụng, ví dụ, để tách, tinh chế hoặc bảo quản các hợp chất của sáng chế.

Muối sinh lý dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit của axit khoáng, axit carboxylic và axit sulfonic, ví dụ là các muối của axit clohydric, axit brohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối sinh lý dụng của các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các muối với bazơ thông thường, như, ví dụ và tốt hơn là muối kim loại kiềm (ví dụ muối natri và muối kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ muối canxi và magie) và muối amoni, dẫn xuất từ amoniac hoặc từ amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử C, như, ví dụ và tốt hơn là etylamin, dietylamin, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, monoetanolamin, dietanolamin, Trietanolamin, dimetylaminoetanol, dietylaminioetanol, procain, dixyclohexylamin, dibenzylamin, N-metylpiperidin, N-metylmorpholin, arginin, lysin và 1,2-etylen-diamin.

Solvat trong ngữ cảnh của sáng chế là các dạng của hợp chất theo sáng chế mà tạo thành phức hợp ở trạng thái rắn hoặc lỏng bằng sự phối hợp với phân tử dung môi. Các hydrat là một dạng cụ thể của solvat, trong đó sự kết hợp là với nước. Solvat được ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là các hydrat.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, phần tử thể, trừ khi có quy định khác, có định nghĩa sau đây:

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₆)-alkyl và (C₁-C₄)-alkyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 và từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là gốc alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, neopentyl, n-hexyl, 2-hexyl và 3-hexyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl là gốc alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nhóm carbonyl [-C(=O)-]. Ví dụ, tốt hơn là axetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-pentanoyl và pivaloyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₂-C₆)-alkenyl là gốc alkenyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và liên kết đôi. Tốt hơn là gốc alkenyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là vinyl, n-prop-1-en-1-yl, allyl, isopropenyl, 2-metyl-2-propen-1-yl, n-but-1-en-1-yl, n-but-2-en-1-yl, n-but-3-en-1-yl, n-pent-2-en-1-yl, n-pent-3-en-1-yl, n-pent-4-en-1-yl, 3-metylbut-2-en-1-yl và 4-metylpent-3-en-1-yl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₂-C₆)-alkynyl là gốc alkynyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và liên kết ba. Tốt hơn là gốc alkynyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là etynyl, n-prop-1-yn-1-yl, n-prop-2-yn-1-yl, n-but-2-yn-1-yl, n-but-3-yn-1-yl, n-pent-2-yn-1-yl, n-pent-3-yn-1-yl và n-pent-4-yn-1-yl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkoxy là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkoxymetyl là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nhóm metylen [-CH₂-] được gắn vào nguyên tử oxy. Ví dụ, tốt hơn là metoxymetyl, etoxymetyl, n-propoxymetyl, isopropoxymetyl, n-butoxymetyl và tert-butoxymetyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl là gốc alkoxy mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon mà được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nhóm carbonyl [-C(=O)-] được gắn vào nguyên tử oxy. Ví dụ, tốt hơn là metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl và tert-butoxycarbonyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, mono-(C₁-C₄)-alkylamino là nhóm amino có phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino và tert-butylamino.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, di-(C₁-C₄)-alkylamino là nhóm amino có hai phần tử thế alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh giống hoặc khác nhau mỗi chúng có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-ethyl-N-methylamino, N-methyl-N-n-propylamino, N-isopropyl-N-methylamino, N-isopropyl-N-n-propylamino, N,N-diisopropylamino, N-n-butyl-N-methylamino, N,N-di-n-butylamino và N-tert-butyl-N-methylamino.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, mono- và di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl là các nhóm amino mà được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nhóm carbonyl [-C(=O)-] và lần lượt có hai phần tử thế N-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh giống hoặc khác nhau mỗi chúng có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là metylaminocarbonyl, etylaminocarbonyl, n-propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, n-butylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, N,N-diethylaminocarbonyl, N-ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N,N-diisopropylaminocarbonyl, N-n-butyl-N-methylaminocarbonyl và N-tert-butyl-N-methylaminocarbonyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₁-C₄)-alkylcarbonylamino là nhóm amino có phần tử thế alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc phân nhánh mà có 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong gốc alkyl và được gắn vào nguyên tử nitơ thông qua nhóm carbonyl. Ví dụ, tốt hơn là axetylamino, propionylamino, n-butyrylamino, isobutyrylamino, n-pentanoylamino và pivaloylamino.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, (C₃-C₇)-xycloalkyl và (C₃-C₆)-xycloalkyl là nhóm xycloalkyl vòng đơn, bão hòa lần lượt có 3 đến 7 và 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Tốt hơn

là gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Heteroalkyl 5 thành phần trong định nghĩa về vòng Q là dị vòng (hetero-aromatic) mà có tổng 5 nguyên tử vòng và gồm tới ba dị nguyên tử vòng giống hoặc khác nhau từ nhóm bao gồm N, O và S và được gắn thông qua nguyên tử vòng cacbon hoặc tùy ý nhóm vòng nitơ. Ví dụ về chúng là: furyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2-oxazolyl (isoxazolyl), 1,3-oxazolyl, 1,2-thiazolyl (isothiazolyl), 1,3-thiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl và 1,3,4-thiadiazolyl.

Heteroaryl 6 thành phần trong định nghĩa của vòng Q là dị vòng thơm (hetero-aromatic) có tổng 6 nguyên tử vòng và chứa một, hai hoặc ba nguyên tử vòng nitơ và được gắn thông qua nguyên tử vòng cacbon. Ví dụ về chúng là pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,2,4-triazinyl và 1,3,5-triazinyl. Tốt hơn là heteroaryl 6 thành phần có một hoặc hai nguyên tử vòng nitơ như pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl và pyrazinyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, heteroaryl 5 đến 10 thành phần là dị vòng thơm vòng đơn hoặc tùy ý vòng đôi (heteroaromatic) mà có tổng 5 đến 10 nguyên tử vòng, mà chứa lên tới ba dị nguyên tử vòng từ nhóm gồm N, O và S và được gắn qua nguyên tử vòng cacbon hoặc tùy ý nguyên tử vòng nitơ. Ví dụ về chúng bao gồm furyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, indolyl, indazolyl, quinoliny, isoquinoliny, naphthyridinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl. Tốt hơn là, gốc heteroaryl 5 đến 10 thành phần vòng đơn hoặc tùy ý vòng đôi có tới hai dị nguyên tử từ nhóm gồm N, O và S. Đặc biệt tốt hơn là gốc heteroaryl 5 hoặc 6 thành phần vòng đôi có tới hai dị nguyên tử từ nhóm gồm N, O và S, như ví dụ furyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, halogen bao gồm flo, clo, brom và iodin. Tốt hơn là clo, flo hoặc brom, đặc biệt tốt hơn là flo hoặc clo.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, phần tử thể oxo là nguyên tử oxy mà được gắn vào nguyên tử cacbon qua liên kết đôi.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, tất cả các gốc mà xảy ra hơn một lần được xác định độc lập với nhau. Nếu các gốc trong hợp chất theo sáng chế được thể, các gốc này có thể được thể đơn hoặc đa, trừ khi có quy định khác. Sự thể bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thể giống hoặc khác nhau được ưu tiên. Đặc biệt ưu tiên thể bằng một hoặc hai phần tử thể giống hoặc khác nhau. Đặc biệt rất ưu tiên là thể bằng một phần tử thể.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, ưu tiên các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R¹ là (C₁-C₆)-alkyl mà có thể được thể đơn đến thể ba bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, (C₃-C₆)-xycloalkyl và phenyl,

trong đó (C₃-C₆)-xycloalkyl có thể được thể lên tới hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl, triflometyl, etyl và hydroxyl

và

trong đó phenyl có thể được thể lên tới hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, diflometyl, triflometyl, etyl, hydroxyl, metoxy, triflometoxy, etoxy, hydroxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl và aminocarbonyl,

hoặc

là (C₂-C₆)-alkenyl

hoặc

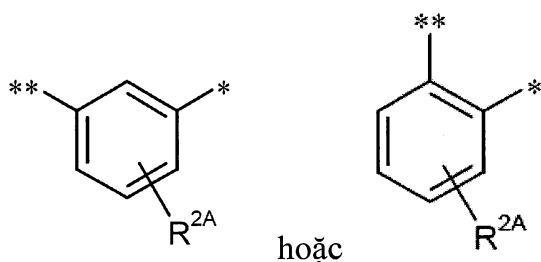
là (C₃-C₆)-xycloalkyl mà có thể được thể một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl, triflometyl, etyl và hydroxyl,

Ar¹ là phenyl hoặc thienyl, mỗi chúng mà có thể được thể một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, etyl, hydroxyl, metoxy, triflometoxy và etoxy,

L¹ là nhóm -CH₂- hoặc -SO₂-,

Q là vòng heteroaryl 5 thành phần có tới ba dị nguyên tử vòng từ nhóm gồm N, O và S hoặc vòng heteroaryl 6 thành phần có tới hai nguyên tử vòng nitơ, hoặc

là vòng phenyl tùy ý được thể có công thức:



trong đó:

* là vị trí gắn kết với nhóm L1

và

** là vị trí gắn kết với nhóm L2

và

R^{2A} là hydro, flo, clo, brom, metyl, triflometyl, hydroxymetyl, carbamoyloxymetyl, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl hoặc tert-butylaminocacbonyl,

R^2 là phân tử thể được chọn từ nhóm gồm flo, clo, brom, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₆)-xycloalkyl, phenyl, (C₁-C₄)-alkoxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl, aminocacbonyl và mono-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl,

trong đó phân tử thể (C₁-C₄)-alkyl có thể được thể bằng hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy, carbamoyloxy, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl hoặc lên tới ba lần bằng flo

và

trong đó phân tử thể phenyl có thể được thể bằng flo, clo, metyl hoặc triflo-metyl,

n là số 0 hoặc 1,

L^2 là liên kết hoặc là nhóm có công thức $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ trong đó:

R^{3A} là hydro hoặc metyl,

R^{3B} là hydro, (C₁-C₄)-alkyl, hydroxycacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

trong đó (C₁-C₄)-alkyl có thể được thể bằng hydroxyl hoặc carbamoyloxy,

và

p là số 1 hoặc 2,

trong đó trong trường hợp mà nhóm $-\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B}-$ lặp lại hai lần thì nghĩa của R^{3A} và R^{3B} trong mỗi trường hợp có thể giống hoặc khác nhau,

và

Ar^2 là phenyl mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, diflometyl, triflometyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy và etoxy,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Phương án cụ thể theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, oxo và hydroxyl, hoặc là allyl hoặc xyclopropyl,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Phương án cụ thể khác của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Ar^1 là phenyl hoặc thienyl, mỗi chúng được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, etyl, hydroxyl, metoxy, triflometoxy và etoxy, và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

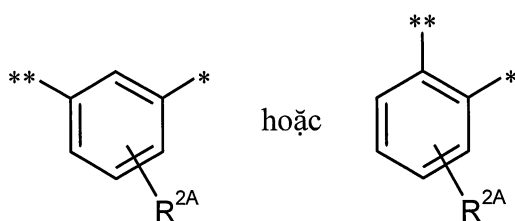
Phương án cụ thể khác của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Ar^2 là phenyl mà được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, diflometyl, triflometyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy và etoxy,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Phương án cụ thể khác của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Q là vòng phenyl tùy ý được thế có công thức



trong đó:

* là điểm gắn vào nhóm L^1

và

** là điểm gắn vào nhóm L^2 ,

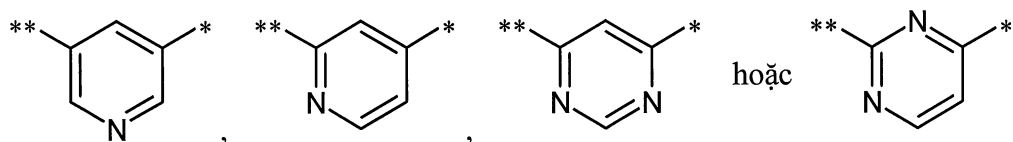
và

R^{2A} là hydro, flo, clo, brom, metyl, triflometyl, hydroxymetyl, carbamoyloxymetyl, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl hoặc tert-butylaminocacbonyl,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Phương án cụ thể khác của sáng chế bao gồm các nhóm có công thức (I) trong đó:

Q là vòng pyridyl hoặc vòng pyrimidinyl có công thức



trong đó:

* là điểm gắn vào nhóm L^1

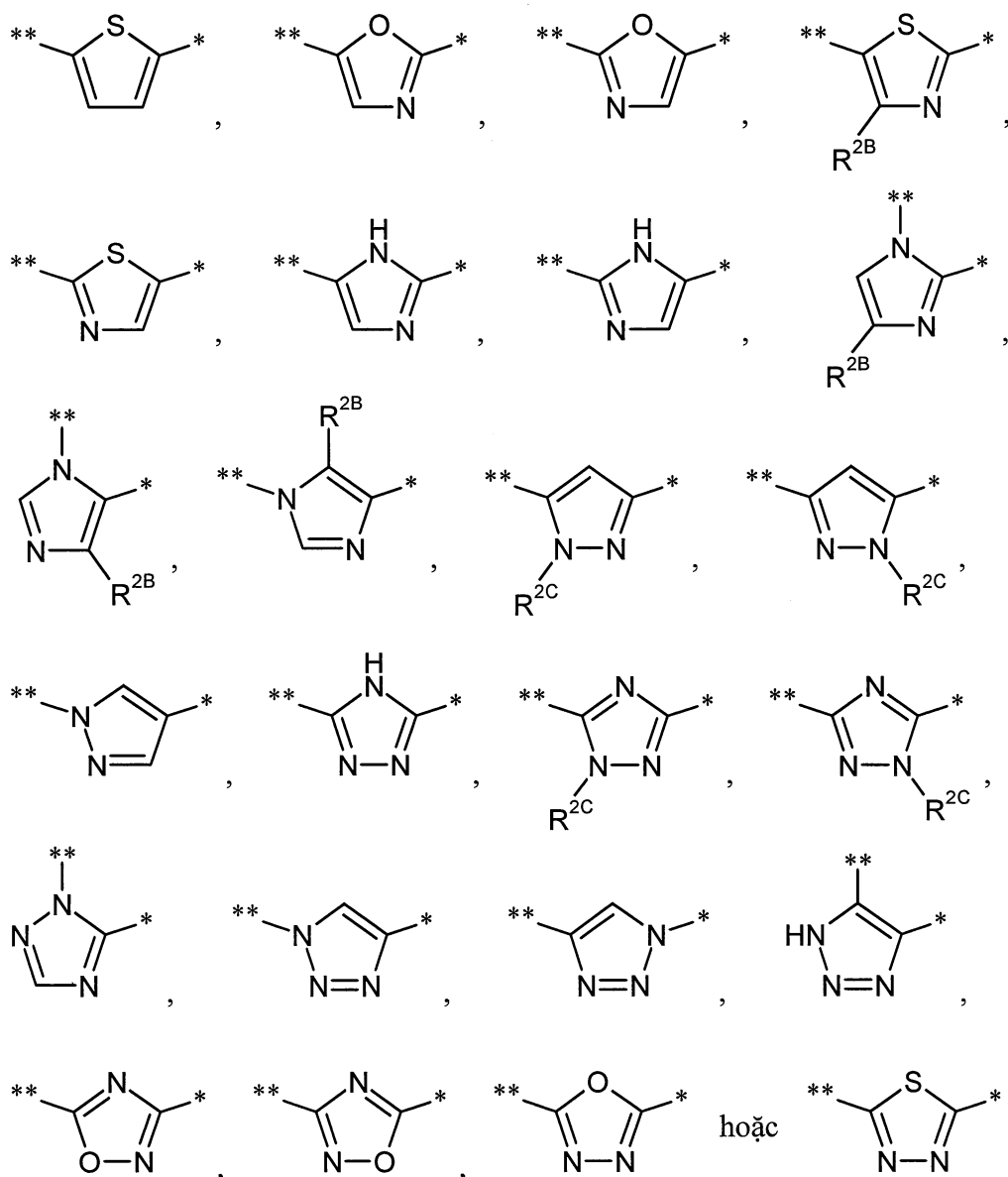
và

** là điểm gắn vào nhóm L^2 ,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Phương án cụ thể khác của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Q là vòng heteroararyl 5 cạnh tùy ý được thể có công thức



trong đó:

* là điểm gắn vào nhóm L^1

và

** là điểm gắn vào nhóm L^2 ,

R^{2B} là hydro, metyl hoặc triflometyl

và

R^{2C} là hydro hoặc metyl mà có thể được thế bằng hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Đặc biệt ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

R¹ là (C₁-C₄)-alkyl mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, oxo, hydroxyl và phenyl,

trong đó phenyl có thể được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy, hydroxycacbonyl và metoxycacbonyl,

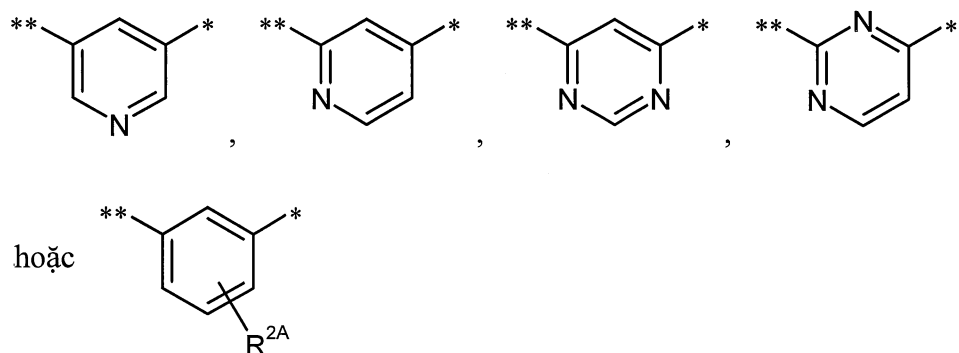
hoặc

là allyl hoặc xyclopropyl,

Ar¹ là phenyl hoặc thienyl, mỗi chúng được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo và clo,

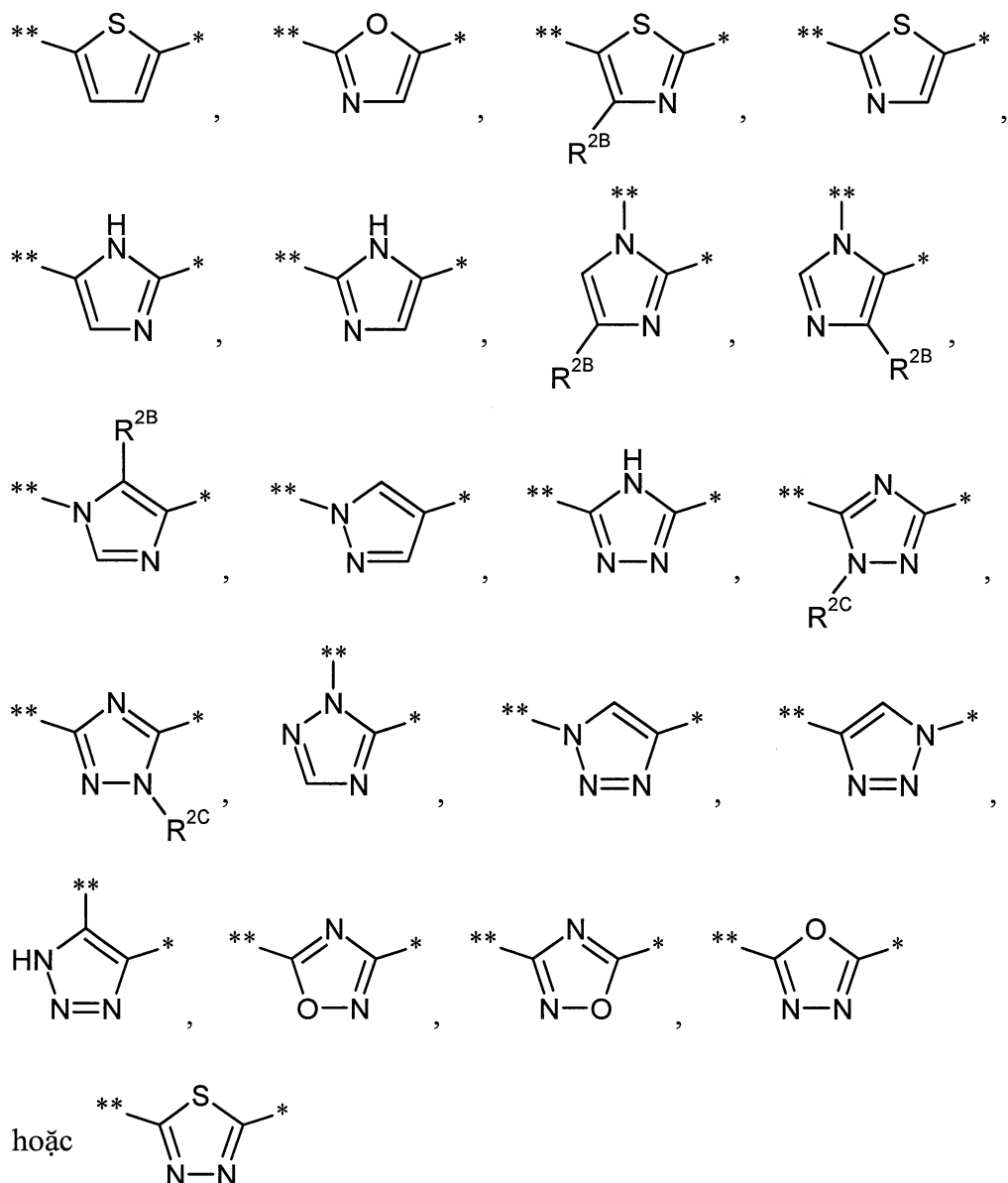
L¹ là nhóm -CH₂-,

Q là vòng pyridyl, vòng pyrimidinyl hoặc vòng phenyl tùy ý được thế có công thức



hoặc

là nhóm heteroaryl 5 thành phần tùy ý được thế có công thức



trong đó:

* là điểm gắn vào nhóm L^1

và

** là điểm gắn vào nhóm L^2 ,

R^{2A} là hydro, flo, clo, brom, metyl, triflometyl, hydroxymetyl, carbamoyloxymetyl, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl hoặc tert-butylaminocacbonyl,

R^{2B} là hydro, metyl hoặc triflometyl

và

R^{2C} là hydro hoặc metyl mà có thể được thế bằng hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

L^2 là liên kết hoặc nhóm $-CH_2-$

và

Ar^2 là phenyl mà được thế đơn hoặc đôi bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, methyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy,

và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Đặc biệt rất ưu tiên trong ngữ cảnh của sáng chế là các hợp chất có công thức

(I) trong đó:

R^1 là (C_1-C_4) -alkyl mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và hydroxyl, hoặc là xyclopropyl,

Ar^1 là p-clophenyl,

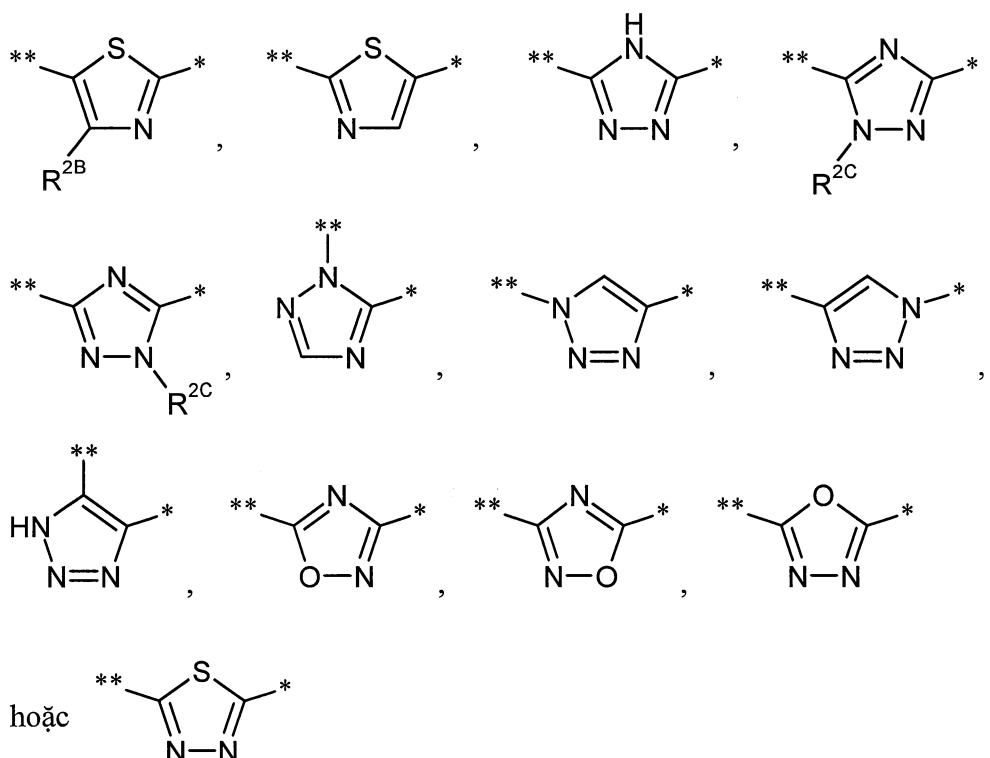
L^1 là nhóm $-CH_2-$,

Q là vòng pyrimidinyl có công thức



hoặc

là vòng heteroaryl 5 thành phần tùy ý được thế có công thức



trong đó:

* là điểm gắn vào nhóm L^1

và

** là điểm gắn vào nhóm L^2 ,

R^{2B} là hydro, metyl hoặc triflometyl

và

R^{2C} là hydro hoặc metyl which có thể được thế bằng hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

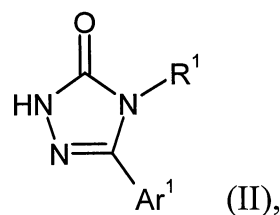
L^2 là liên kết hoặc nhóm $-CH_2-$

và

Ar^2 là phenyl mà được thế đơn hoặc đôi bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy, và muối, solvat và solvat của các muối của chúng.

Định nghĩa của các gốc được nêu cụ thể trong sự kết hợp tương ứng hoặc sự kết hợp được ưu tiên của các gốc được thế nếu muốn bằng sự kết hợp đặc biệt được chỉ định cho các gốc cũng bởi định nghĩa về các gốc của sự kết hợp khác. Sự kết hợp của hai hoặc nhiều khoảng được ưu tiên nêu trên rất được ưu tiên.

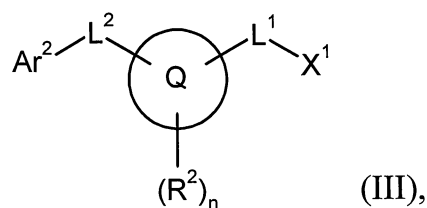
Hơn nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, khác biệt ở chỗ dẫn xuất 5-aryl-1,2,4-triazolon có công thức (II)



trong đó Ar^1 và R^1 có nghĩa nêu trên,

được cho phản ứng trong sự có mặt của bazơ hoặc là

[A] với hợp chất có công thức (III)



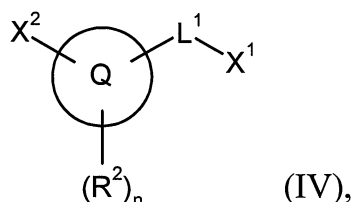
trong đó Ar^2 , L^1 , L^2 , Q , R^2 và n có nghĩa nêu trên

và

X^1 là nhóm chuyển rời như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat, để cho ra hợp chất có công thức (I)

hoặc

[B] trong phương án khác trong trường hợp L^2 trong công thức (I) là liên kết và nhóm Ar^2 được gắn vào nguyên tử cacbon của vòng Q với hợp chất có công thức (IV)



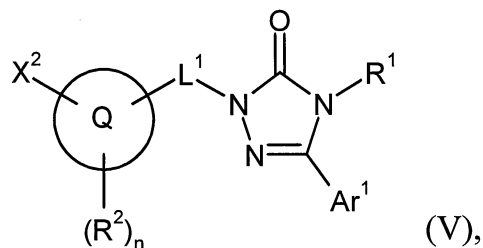
trong đó L^1 , Q, R^2 và n có nghĩa nêu trên,

X^1 là nhóm chuyển rời như clo, brom, iodin, mesylat hoặc tosylat

và

X^2 là nhóm chuyển rời, như clo, brom, iodin, mesylat hoặc triflat, mà được gắn vào nguyên tử cacbon của vòng Q,

để cho ra chất trung gian có công thức (V)



trong đó Ar^1 , L^1 , Q, R^1 , R^2 , X^2 và n có nghĩa nêu trên,

và sau đó chất này được ghép, trong sự có mặt của chất xúc tác chuyển tiếp thích hợp với hợp chất có công thức (VI)



trong đó Ar^2 có nghĩa nêu trên

và

M là nhóm có công thức $-B(OR^4)_2$, $-MgHal$, $-ZnHal$ hoặc $-Sn(R^5)_3$ trong đó:

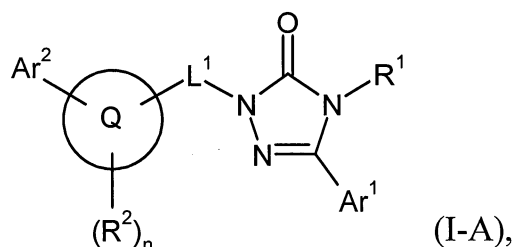
Hal là halogen, cụ thể clo, brom hoặc iodin,

R^4 là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl hoặc cả hai gốc R^4 được gắn vào với nhau và cùng với nhau tạo thành cầu a $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ hoặc $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$

và

R^5 là (C_1-C_4) -alkyl,

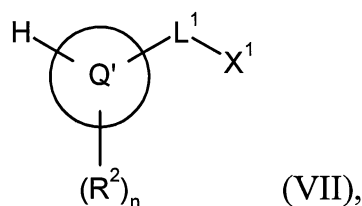
để cho ra hợp chất có công thức (I-A)



trong đó Ar^1 , Ar^2 , L^1 , Q , R^1 , R^2 và n có nghĩa nêu trên,

hoặc

[C] trong trường hợp L^2 có công thức (I) là nhóm $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, như nêu trên, và được gắn vào nguyên tử nitơ của vòng Q , với hợp chất có công thức (VII)

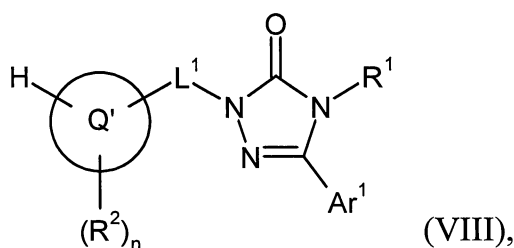


trong đó L^1 , R^2 và n có nghĩa nêu trên,

Q' là vòng heteroaryl 5 cạnh, như xác định trên đây theo Q , mà chứa nguyên tử vòng nitơ hóa trị được gắn vào nguyên hydro đã nêu,

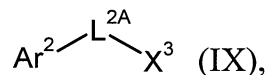
và

X^1 là nhóm chuyển rời như clo, brom, iodin, mesylat hoặc tosylat, để cho ra chất trung gian có công thức (VIII)



trong đó Ar^1 , L^1 , Q' , R^1 , R^2 và n có nghĩa nêu trên,

và sau đó chất này được N-alkyl hóa trong sự có mặt của bazơ với hợp chất có công thức (IX)

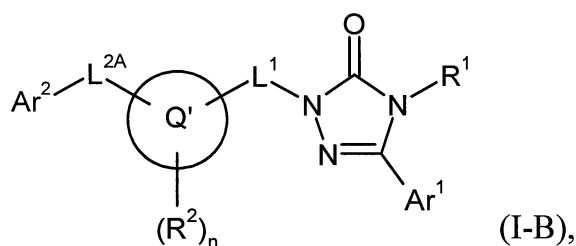


trong đó Ar^2 có nghĩa nêu trên,

$\text{L}^{2\text{A}}$ là nhóm $-(\text{CR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}})_p-$, như định nghĩa trên đây,

và

X^3 là nhóm chuyển rời như clo, brom, iodin, mesylat hoặc tosylat, để cho ra hợp chất có công thức (I-B)



trong đó Ar^1 , Ar^2 , L^1 , $\text{L}^{2\text{A}}$, Q' , R^1 , R^2 và n có nghĩa nêu trên,

và hợp chất thu được có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B) tùy ý được tách thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân đối quang và/hoặc được biến đổi với (i) dung môi phù hợp và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit thành các solvat, muối và/hoặc solvat của các muối.

Dung môi trơ cho các bước xử lý (II) + (III) $\rightarrow$ (I), (II) + (IV) $\rightarrow$ (V), (II) + (VII) $\rightarrow$ (VIII) và (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) ví dụ là các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, triclometan, cacbon tetraclorea, tricloetylen hoặc clobenzen, các ete như dietyl ete, diisopropyl ete, metyl tert-butyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan hoặc bis-(2-metoxyetyl) ete, các hydrocacbon như benzen, toluen, xylen, pentan, hexan, xyclohexan hoặc các phân đoạn dầu khoáng, hoặc dung môi không proton hai cực như axeton, metyl etyl keton, etyl axetat, axetonitril, N,N-dimetylformamit(DMF), N,N-dimetylaxetamit (DMA), dimetyl sulfoxit (DMSO), N,N'-dimetylpropylenurea (DMPU), N-metylpyrolidinon (NMP) hoặc pyridin. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng các hỗn hợp của dung môi đã nêu. Ưu tiên sử dụng tetrahydrofuran, axetonitril, axeton hoặc dimetylformamit.

Bazơ thích hợp cho các bước xử lý $(\text{II}) + (\text{III}) \rightarrow (\text{I})$, $(\text{II}) + (\text{IV}) \rightarrow (\text{V})$, $(\text{II}) + (\text{VII}) \rightarrow (\text{VIII})$ và $(\text{VIII}) + (\text{IX}) \rightarrow (\text{I-B})$ là các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thông thường. Tốt hơn là chúng bao gồm các hydroxit kim loại kiềm như, ví dụ lithi hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, kim loại kiềm hoặc cacbonat kim loại kiềm thổ như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat hoặc xesi cacbonat, các akoxit kim loại kiềm như natri metoxit hoặc kali metoxit, natri etoxit hoặc kali etoxit hoặc natri tert-butoxit hoặc kali tert-butoxit, các hydrua kim loại kiềm như natri hydrua hoặc kali hydrua, các amit như natri amit, lithi bis(trimetylsilyl)amit hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc các amin hữu cơ như trietylamin, N-metylmorpholin, N-metylpiperidin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO®). Ưu tiên sử dụng kali cacbonat hoặc xesi cacbonat hoặc natri hydrua.

Ở đây, bazơ được sử dụng ở lượng từ 1 đến 5 mol, ưu tiên trong lượng từ 1 đến 2,5mol, dựa vào 1mol hợp chất có công thức (II) hoặc (VIII). Các bước xử lý này có thể tùy ý được tiến hành theo cách có lợi với sự bổ sung chất xúc tác alkyl hóa như, ví dụ lithi bromua, natri iodua, tetra-n-butylamoni bromua hoặc benzyltrietylamoni - clorua. Phản ứng thường được tiến hành trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến khoảng $+150^{\circ}\text{C}$, ưu tiên ở nhiệt độ từ 0°C đến $+80^{\circ}\text{C}$. Các phản ứng này có thể được tiến hành tại áp suất khí quyển, áp suất tăng cao hoặc giảm (ví dụ tại áp suất từ khoảng 0,5 đến 5bar); nhìn chung, các phản ứng này được tiến hành ở áp suất khí quyển.

Dung môi trơ thích hợp cho bước xử lý $(\text{V}) + (\text{VI}) \rightarrow (\text{I-A})$ là, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen hoặc xylen, các ete như dietyl ete, diisopropyl ete, metyl tert-butyl ete, 1,2-dimetoxyetan, bis-(2-metoxyetyl) ete, tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan, hoặc dung môi không proton hai cực như axetonitril, N,N-dimetylformamit(DMF), N,N-dimetylxetamit (DMA), dimetyl sulfoxit (DMSO), N,N'-dimetylpropylenure (DMPU), N-metylpyrolidinon (NMP) hoặc pyridin. Cũng có thể sử dụng các hỗn hợp của dung môi đã nêu. Ưu tiên sử dụng toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc dimetylformamit.

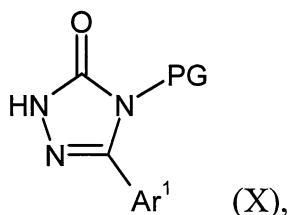
Phản ứng ghép $(\text{V}) + (\text{VI}) \rightarrow (\text{I-A})$ thường được thực hiện với sự hỗ trợ của chất xúc tác chuyển tiếp. Chất xúc tác thích hợp cho mục đích này là các chất xúc tác

đồng như, ví dụ, đồng(I) iodua, và cụ thể, chất xúc tác paladi như ví dụ paladi trên cacbon hoạt hóa, paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphino)paladi(II) clorua, bis-(axetonitril)paladi(II) clorua, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi(II) clorua, bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) hoặc tetrakis(triphenylphosphino)paladi(0), tùy ý trong sự kết hợp với các phối tử phosphan khác như tri-tert-butylphosphin, 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl, dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPHOS) hoặc 4,5-bis-(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl xanthen (xantphos) [tham khảo, ví dụ, J. Hassan et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002); V. Farina, V. Krishnamurthy và W.J. Scott, trong: The Stille Reaction, Wiley, New York, 1998].

Ghép với aryl boronat [$M = B(OR^4)_2$; "Phản ứng ghép Suzuki"] thường được tiến hành với sự bổ sung của bazơ vô cơ. Bazơ thích hợp cho mục đích này cụ thể là các cacbonat kim loại kiềm, bicacbonat, phosphat, hydrogenphosphat, axetat hoặc florua như natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, trikali phosphat, dinatri hydrogenphosphat, dikali hydrogenphosphat, natri axetat, kali axetat, kali florua và xesi florua. Các bazơ này cũng có thể được sử dụng ở dạng dung dịch trong nước của chúng. Ưu tiên sử dụng natri cacbonat hoặc kali cacbonat hoặc trikali phosphat.

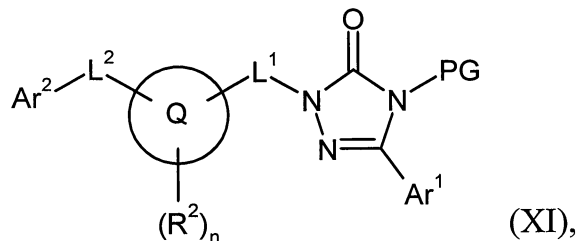
Bước xử lý (V) + (VI) $\rightarrow$ (I-A) thường tiến hành trong khoảng nhiệt độ từ khoảng $+20^\circ\text{C}$ đến $+200^\circ\text{C}$, tốt hơn là từ $+60^\circ\text{C}$ đến $+150^\circ\text{C}$, tại áp suất khí quyển. Tuy nhiên, cũng có thể tiến hành phản ứng tại áp suất giảm hoặc tăng (ví dụ tại áp suất 0,5 đến 5bar). Có thể có lợi khi tiến hành phản ứng với chiếu xạ vi sóng.

Trong biến thể cụ thể của quy trình [A] nêu trên, các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế tùy ý cũng có thể được điều chế bằng cách đầu tiên thuy vì hợp chất có công thức (II) cho dẫn xuất 1,2,4-triazolon được bảo vệ tạm thời có công thức (X)

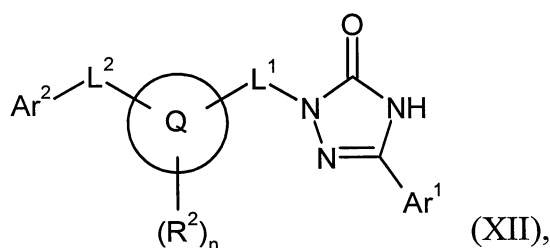


trong đó Ar^1 có nghĩa nêu trên
và

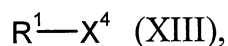
PG là nhóm bảo vệ thích hợp như, ví dụ, allyl hoặc p-metoxymethyl, với hợp chất có công thức (III); sản phẩm thu được có công thức (XI)



trong đó Ar¹, Ar², L¹, L², PG, Q, R² và n có nghĩa nêu trên, sau đó có thể, sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ, mà tạo ra hợp chất có công thức (XII)



trong đó Ar¹, Ar², L¹, L², Q, R² và n có nghĩa nêu trên, được biến đổi bằng phản ứng do bazơ gây ra với hợp chất có công thức (XIII)



trong đó R¹ có nghĩa nêu trên

và

X⁴ là nhóm chuyển rời như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat, thành các hợp chất tương ứng có công thức (I).

Sự biến đổi tương tự PG → R¹ có thể tùy ý còn xảy ra trong quá trình biến thể xử lý [B] và [C] mô tả trên đây, trong mỗi trường hợp bắt đầu với aryltriazolon được bảo vệ (X).

Một số hợp chất có công thức (XI) mà được bảo vệ PG theo cách này cũng có hoạt tính đối kháng vasopressin lớn và do đó cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I).

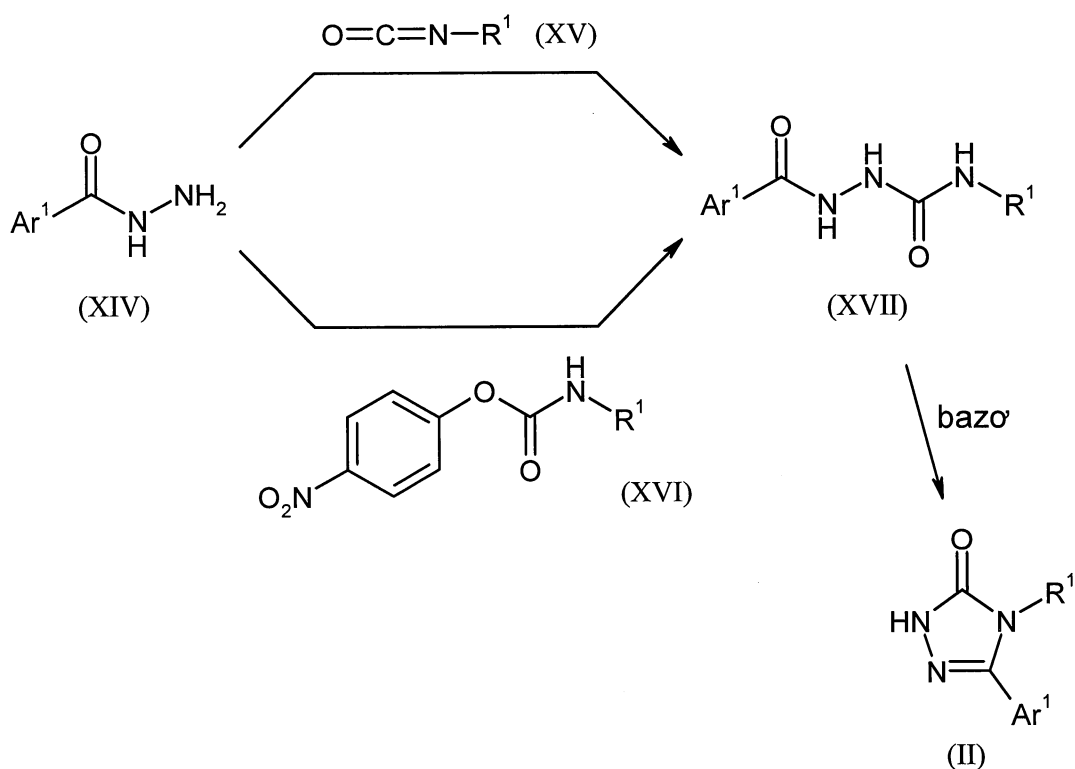
Sự đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ PG được tiến hành bằng phương pháp thông thường đã biết từ tài liệu kỹ thuật [xem, ví dụ, T.W. Greene và P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999]. Do đó, nhóm allyl tốt hơn là được loại bỏ với sự hỗ trợ của axit formic trong sự có mặt của chất xúc tác

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ amin như triethylamin. Sự loại bỏ nhóm bảo vệ p-metoxymethyl tốt hơn là được tiến hành với sự hỗ trợ của các axit mạnh như, ví dụ, axit trifloaxetic, hoặc theo kiểu oxy hóa, ví dụ bằng cách xử lý với 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) hoặc amoni xeri(IV) nitrat.

Phản ứng tiếp theo (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (I) được tiến hành đồng thời với bước xử lý (II) + (III) $\rightarrow$ (I) mô tả trên đây. Ở đây, dung môi được ưu tiên là axeton, axetonitril, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, toluen, tetrahydrofuran, glycol dimetyl-ete và các hỗn hợp của chúng. Được ưu tiên sử dụng làm bazơ là natri hydrua hoặc kali cacbonat hoặc xesi cacbonat. Phản ứng thường được tiến hành tại áp suất khí quyển trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến +150°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ +20°C đến +80°C.

Dẫn xuất 1,2,4-triazolon có công thức (II) có thể được điều chế bắt đầu với các carbohydrazid có công thức (XIV) bằng phản ứng với các isoxyanat có công thức (XV) hoặc nitrophenyl carbamat có công thức (XVI) và sự tạo vòng do bazơ gây ra của các chất trung gian hydrazincarboxamit (XVII) (xem Sơ đồ 1):

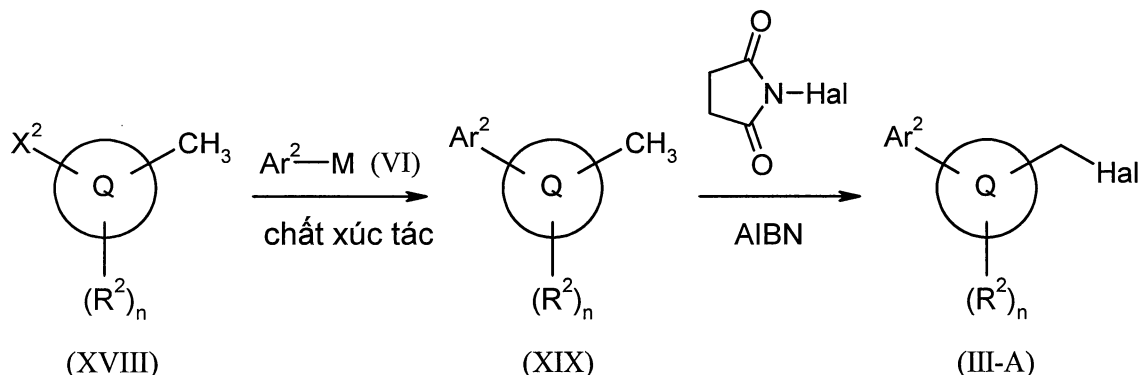
Bước 1



Theo cách tương tự, cũng có thể thu được các dẫn xuất 1,2,4-triazolon được bảo vệ tạm thời có công thức (X), cụ thể các dẫn xuất trong đó PG là allyl hoặc p-metoxymethyl.

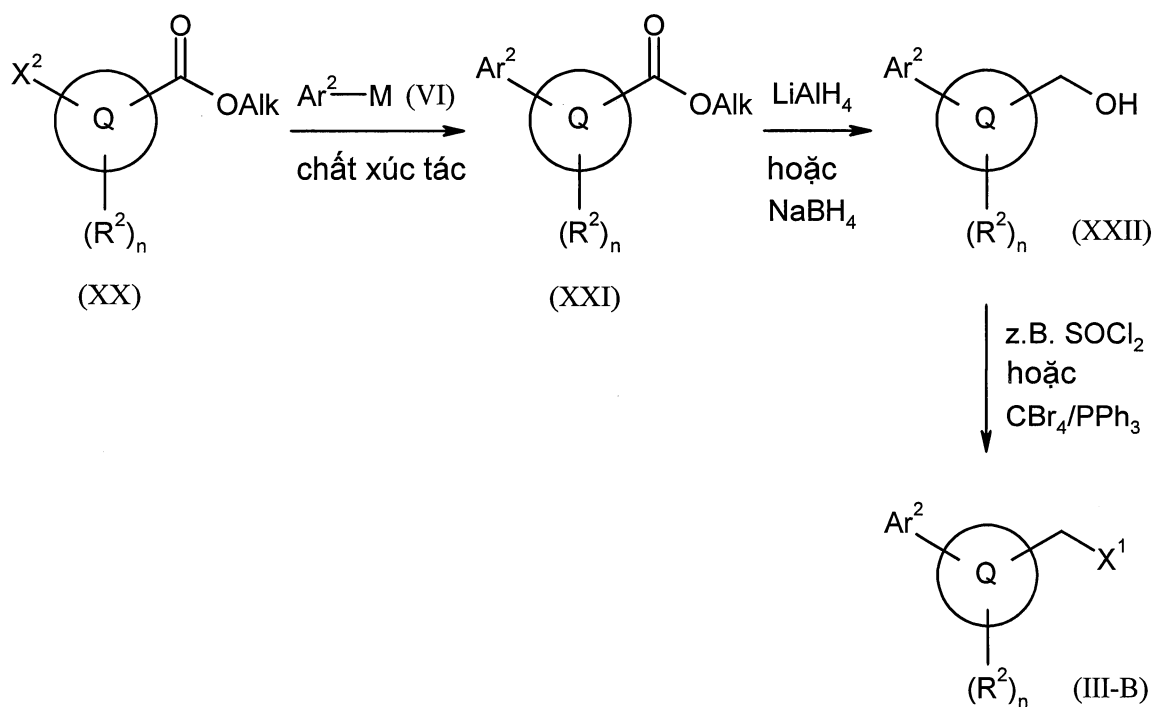
Các hợp chất có công thức (III) trong đó L^1 là $-\text{CH}_2-$ và L^2 là liên kết có thể được điều chế, ví dụ, tương tự như quy trình [B] mô tả trên đây bằng cách ghép được xúc tác kim loại chuyển tiếp của hợp chất có công thức (VI) với hợp chất có công thức (XVIII) và sự halogen hóa gốc tự do tiếp theo của chất trung gian (XIX) (Sơ đồ 2):

Sơ đồ 2



Trong biến thể của quy trình này, phản ứng ghép được tiến hành với dẫn xuất este có công thức (XX); phản ứng khử tiếp theo thành rượu bậc nhất có công thức (XXII) và sự biến đổi thông thường, theo tài liệu kỹ thuật, của chức hydroxyl thành nhóm chuyển rời cho ra hợp chất tương ứng có công thức (III-B) (Sơ đồ 3):

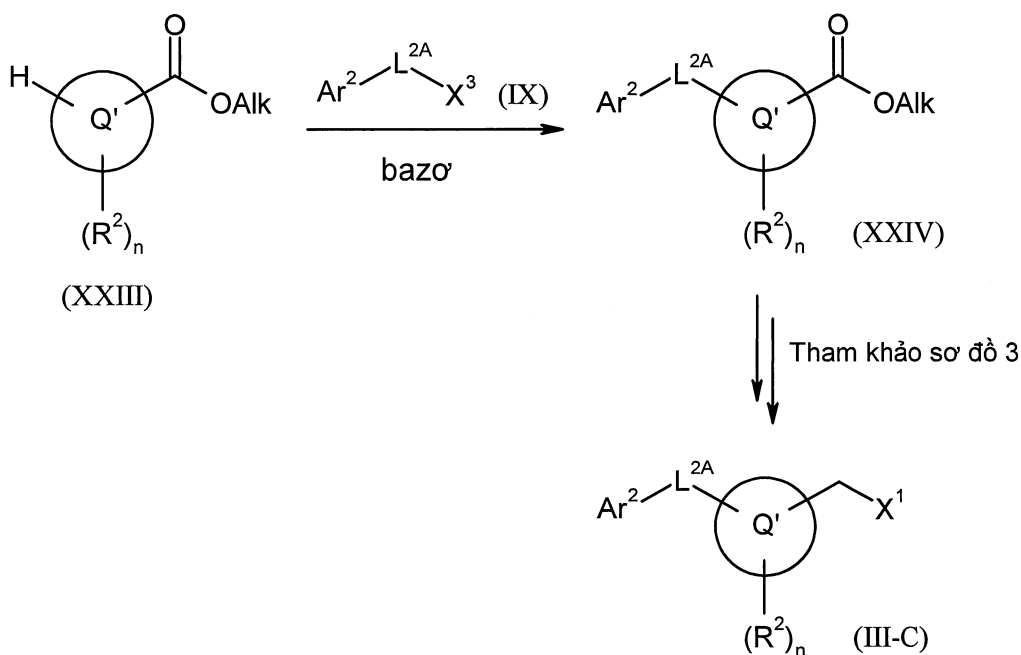
Sơ đồ 3



Theo cách tương tự, có thể điều chế các hợp chất có công thức (III) trong đó L^1 là $-\text{CH}_2-$ và L^2 là nhóm $-(\text{CR}^3\text{AR}^3\text{B})_p-$, mà được gắn vào nguyên tử nitơ của vòng Q từ

các este carboxylic tương ứng có công thức (XXIV) mà phần của chúng có thể thu được tương tự như quy trình [C] mô tả trên đây (xem Sơ đồ 4):

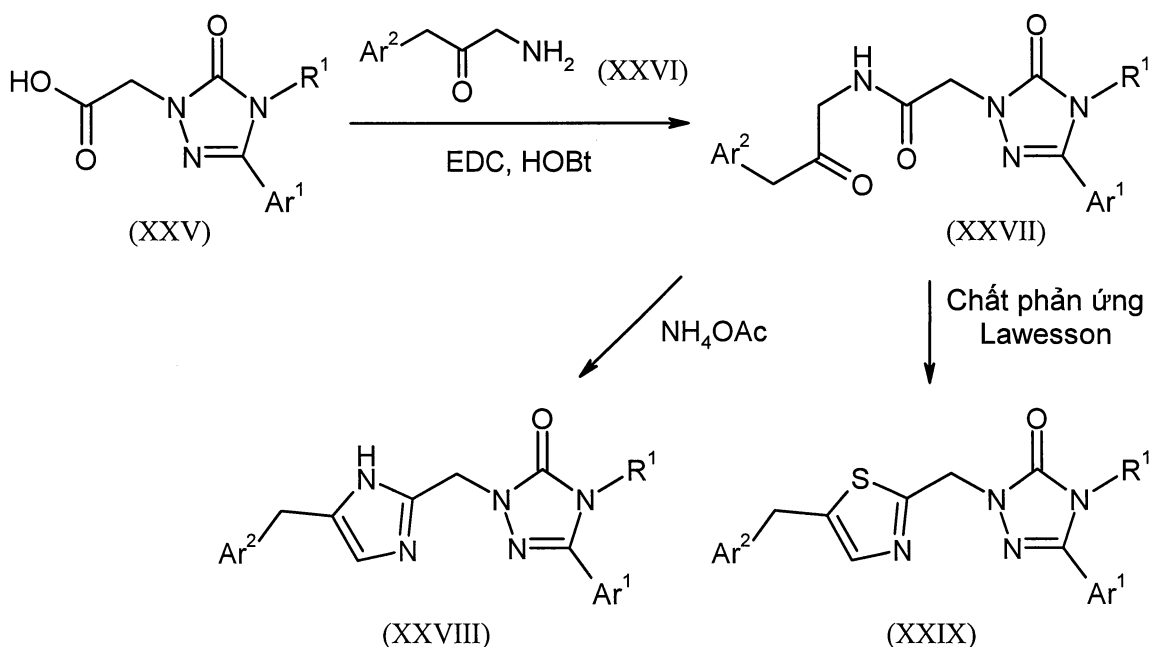
Sơ đồ 4



Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong đó vòng Q là vòng heteroaryl 5 thành phần tùy ý cũng có thể được điều chế tương tự như các phương pháp đã biết từ tài liệu kỹ thuật thông qua sự tổng hợp de novo của hệ heteroaryl đang nói tới. Con đường xử lý này có thể được minh họa theo cách ví dụ bằng Sơ đồ phản ứng 5–10 dưới đây:

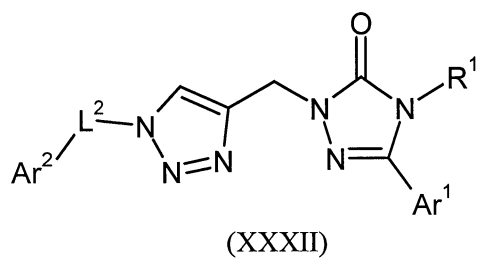
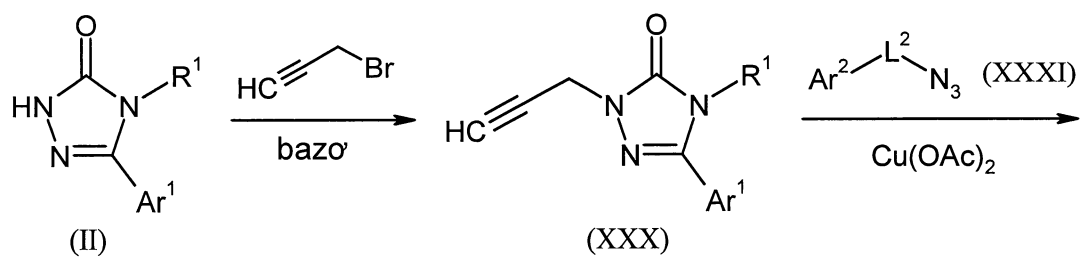
Sơ đồ 5

Q = imidazolyl hoặc thiazolyl



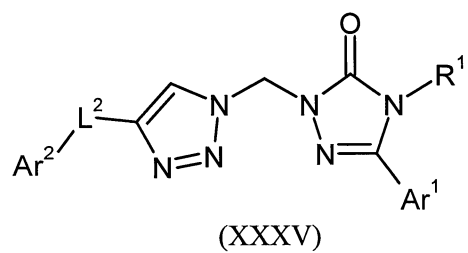
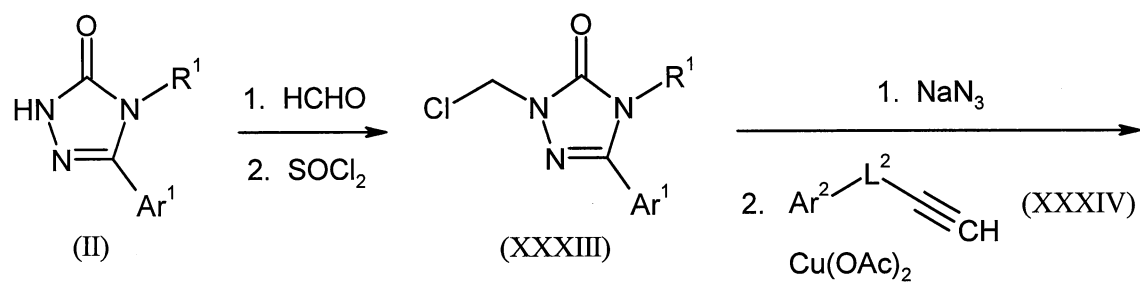
Sơ đồ 6

Q = 1,2,3-triazolyl



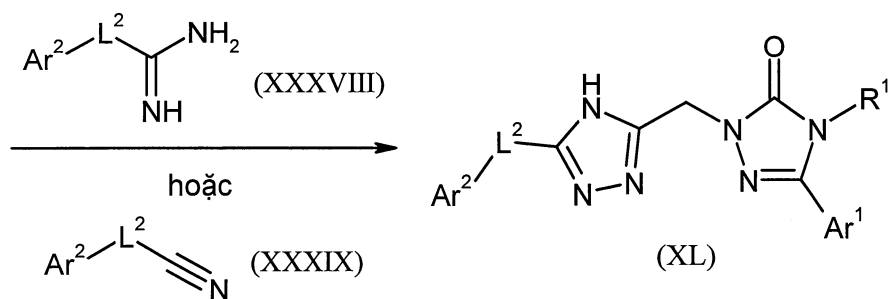
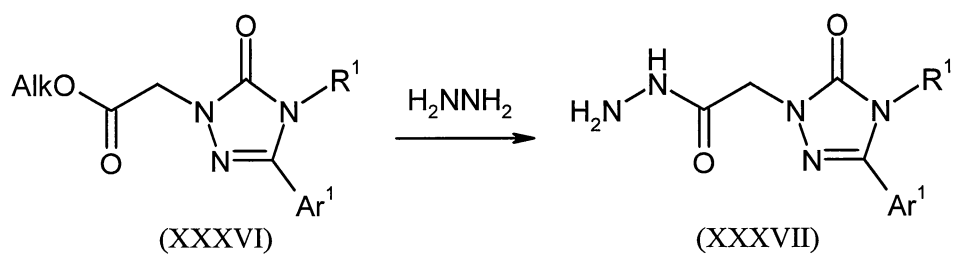
Sơ đồ 7

Q = 1,2,3-triazolyl (chất đồng phân vị trí)



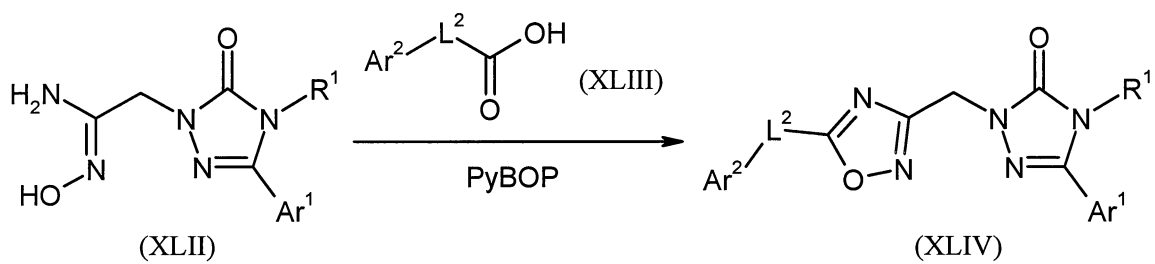
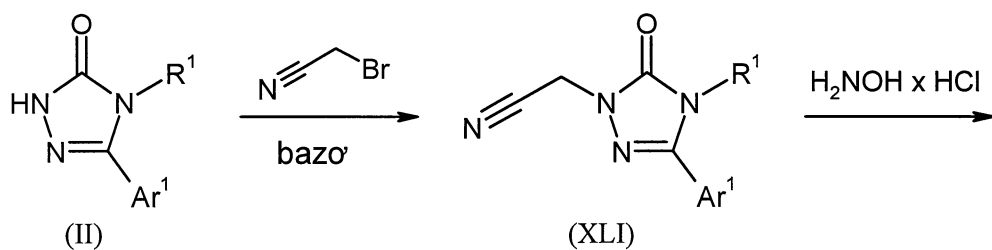
Sơ đồ 8

Q = 1,2,4-triazolyl



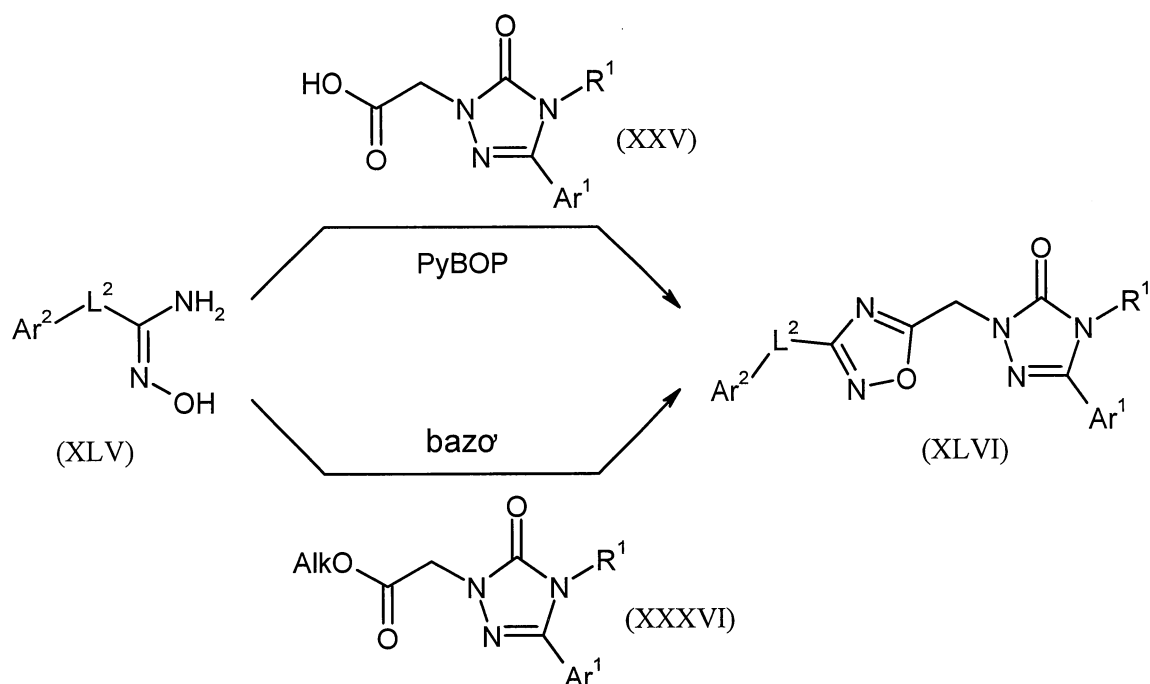
Sơ đồ 9

Q = 1,2,4-oxadiazolyl



Sơ đồ 10

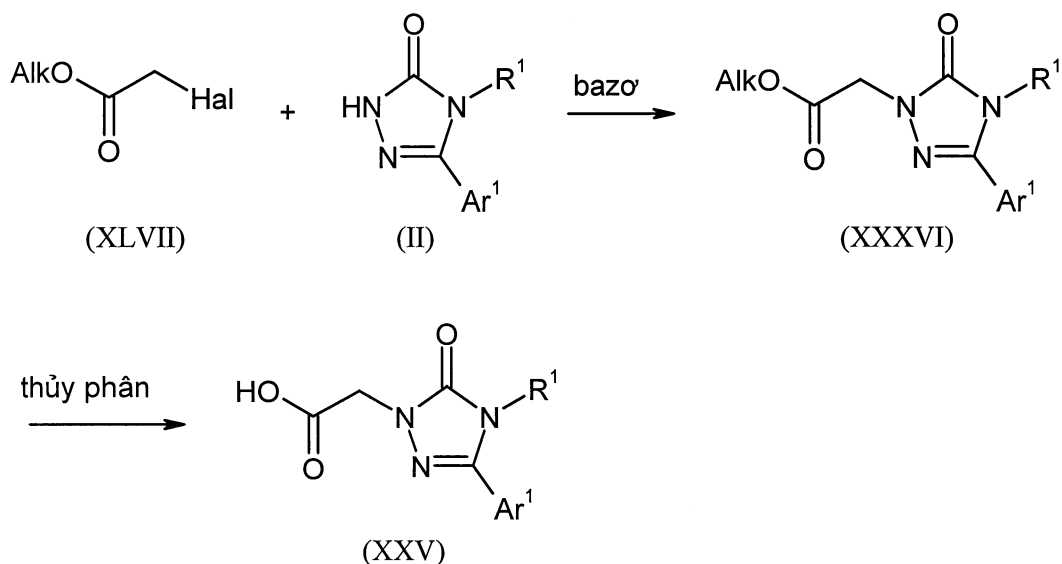
Q = 1,2,4-oxadiazolyl (chất đồng phân vị trí)



Hợp chất khác có công thức (I) theo sáng chế có thể, nếu có lợi, cũng có thể được điều chế bằng các nhóm chức của các gốc và phần tử thể riêng lẻ, cụ thể được liệt kê theo R^1 , R^2 , Ar^1 và Ar^2 , bắt đầu với các hợp chất khác có công thức (I) thu được bằng các quy trình trên đây. Những biến đổi này được tiến hành bằng các quy trình thông thường quen thuộc đối với người có trình độ trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, các phản ứng như phản ứng thế ưa nhân hoặc có ái lực với điện tử, phản ứng ghép qua trung gian kim loại chuyển tiếp (ví dụ, phản ứng Suzuki hoặc Heck), oxi hóa, khử, hydro hóa, alkyl hóa, axyl hóa, amin hóa, hydroxyl hóa, ete hóa, este hóa, tách ete và thủy phân, sự tạo thành của các nitril, carboxamit, sulfonamit, carbamat và ure, và sự đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ tạm thời [tham khảo quy trình điều chế trong phần Ví dụ thực hiện được mô tả chi tiết trong Phần thử nghiệm dưới đây].

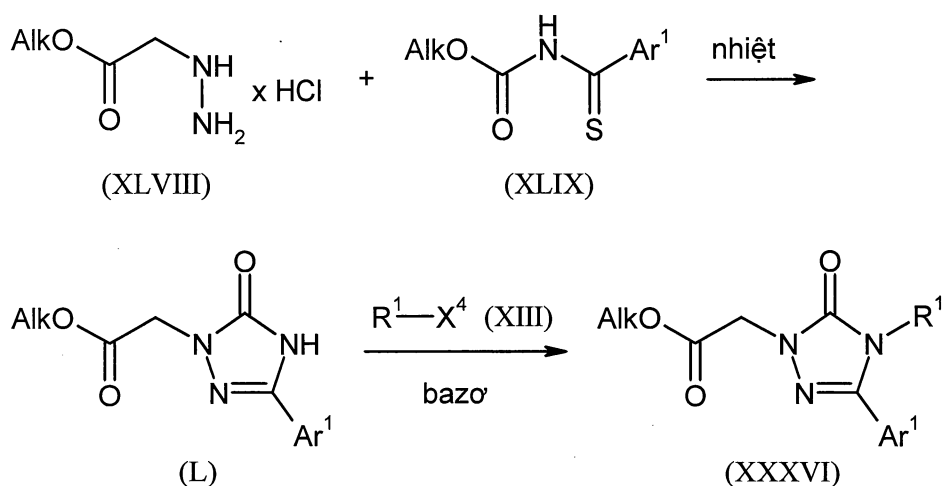
Các chất trung gian có công thức (XXXVI) có thể được điều chế theo cách đơn giản bằng sự alkyl hóa do bazơ gây ra của các 5-aryl-1,2,4-triazol-3-on có công thức (II) với các haloaxetic este có công thức (XLVII); các axit carboxylic tương ứng có công thức (XXV) có thể thu được bằng sự thủy phân este tiếp theo (xem Sơ đồ 11):

Sơ đồ 11



Theo cách khác, hợp chất có công thức (XXXVI) cũng có thể được điều chế từ các N-(alkoxycarbonyl)aryltioamit có công thức (XLIX), mà đã được biết trong tài liệu kỹ thuật [xem, ví dụ M. Arnsward, W.P. Neumann, J. Org. Chem. 58 (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965 (1976)], bằng phản ứng với các hydrazinoaxetic este có công thức (XLVIII) và sự alkyl hóa tiếp theo tại N-4 của triazolon (L) (Sơ đồ 12):

Sơ đồ 12



Sự phân tách của hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang tương ứng có thể diễn ra khi thích hợp, tùy thuộc vào tính thích hợp, ngay cả tại giai đoạn của các chất trung gian riêng lẻ, như được nêu trên đây, mà sau đó được cho phản ứng tiếp tục ở dạng phân tách theo các bước của quy trình mô tả trên đây. Sự phân tách của các chất đồng phân lập thể này có

thể được tiến hành bằng các phương pháp truyền thống đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực. Ưu tiên sử dụng các phương pháp sắc ký, cụ thể sắc ký HPLC trên pha không đối xứng hoặc đối xứng.

Hợp chất có công thức (IV), (VI), (VII), (IX), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVIII), (XX), (XXIII), (XXVI), (XXXI), (XXXIV), (XXXVIII), (XXXIX), (XLIII), (XLV), (XLVII), (XLVIII) và (XLIX) hoặc là có bán trên thị trường hoặc là được mô tả như trong tài liệu kỹ thuật, hoặc chúng có thể được điều chế theo cách hiển nhiên đối với người có trình độ trong lĩnh vực tương tự như phương pháp đã công bố trong tài liệu kỹ thuật. Nhiều quy trình chi tiết và tham khảo tài liệu kỹ thuật để điều chế các nguyên liệu này cũng có thể tìm thấy trong phần Thử nghiệm trong mục điều chế các nguyên liệu và chất trung gian.

Hợp chất theo sáng chế sở hữu đặc tính được và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh khác nhau và tình trạng do bệnh gây ra ở người và động vật.

Hợp chất theo sáng chế là các chất đối kháng thụ thể V1a/V2 chọn lọc hoặc kép hiệu nghiệm, mà ức chế hoạt tính vasopressin *in vitro* và *in vivo*. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế còn thích hợp làm chất đối kháng tại thụ thể oxytocin liên quan.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch. Trong liên hệ này, các loại bệnh dưới đây có thể là ví dụ và ưu tiên được đề cập là các chỉ định mục tiêu: bệnh suy tim cấp và mãn tính, bệnh tăng huyết áp động mạch, chứng đau thắt ngực ổn định và không ổn định, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, chứng xơ cứng động mạch, chứng loạn nhịp tim tâm nhĩ và tâm thất, cơn tạm thời và thiếu máu cục bộ, đột quy, bệnh tim mạch do viêm, bệnh mạch ngoại biên và mạch tim, bệnh rối loạn tuần hoàn ngoại biên, tăng huyết áp động mạch phổi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên, chứng huyết khối, bệnh huyết khối, sự hình thành cổ trướng và chứng hẹp trực tràng ví dụ sau khi điều trị tan huyết khối, nong rộng dưới da – qua da (PTA), nong rộng lòng động mạch vành qua da (PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật tim nhân tạo.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ suy tim còn bao gồm các dạng bệnh cụ thể hoặc liên quan như suy tim phải, suy tim trái, thiếu năng toàn bộ, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim giãn nở, khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, suy

tim với khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, thiếu van hai lá, chứng hẹp van động mạch chủ, thiếu van phổi, khuyết tật van tim kết hợp, viêm cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mãn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do vi rút, suy tim do tiểu đường, bệnh cơ tim do độc tố rượu, bệnh tích lũy ở tim, suy tim tâm trương và suy tim tâm thu.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế thích hợp làm chất lợi tiểu để điều trị chứng phù, và bệnh rối loạn điện giải, cụ thể chứng giảm natri huyết tăng lưu lượng máu và lưu lượng máu bình thường.

Hợp chất theo sáng chế còn thích hợp cho phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang (PCKD) và hội chứng bài tiết ADH không đủ (SIADH).

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh xơ gan, đái tháo đường và biến chứng của đái tháo đường như ví dụ bệnh thận và bệnh thần kinh, suy thận cấp và mãn tính và suy thận nhẹ mãn tính.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế còn thích hợp cho phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn thần kinh trung ương như trạng thái lo lắng và suy nhược, bệnh tăng nhãn áp và ung thư, cụ thể u phổi.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh do viêm, bệnh hen, bệnh đường hô hấp tắc nghẽn mãn tính (COPD), tình trạng đau, sự phì đại tuyến tiền liệt, bài tiết không kiểm chế, viêm bàng quang, bàng quang hoạt động quá mạnh, bệnh trên tuyến thượng thận như ví dụ u tế bào ưa crom và chứng ngạt máu thượng thận, bệnh ở ruột như ví dụ bệnh Crohn và tiêu chảy, hoặc bệnh rối loạn kinh nguyệt như ví dụ chứng thống kinh hoặc lạc nội mạc tử cung.

Nhờ thông tin về hoạt tính của chúng, hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh suy tim cấp và mãn tính, chứng giảm natri huyết tăng lưu lượng máu và lưu lượng máu bình thường, bệnh xơ gan, cổ trướng, chứng phù và hội chứng bài tiết ADH không đủ (SIADH).

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể các bệnh nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể bệnh nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc nếu cần trong sự kết hợp với các hoạt chất khác. Mục đích khác của sáng chế là các thuốc chứa ít nhất

một trong số các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất được, cụ thể để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh nêu trên. Ví dụ và ưu tiên đối với các hoạt chất kết hợp thích hợp cho mục đích này là:

- các nitrat hữu cơ và chất cho NO, ví dụ natri nitroprussit, nitroglycerin, isosorbid mononitrat, isosorbid dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO hít;
- chất lợi tiểu, cụ thể chất lợi tiểu vòng, và các thiazit và chất lợi tiểu kiểu thiazit;
- các hợp chất hoạt tính hướng cơ dương, như ví dụ các glycosit tim (digoxin), và các chất chủ vận beta-adrenergic và dopaminergic như isoproterenol, adrenalin, noradrenalin, dopamin và dobutamin;
- hợp chất mà ức chế sự thoái hóa của guanosin monophosphat mạch vòng (cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat dạng vòng (cAMP), như ví dụ các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, cụ thể chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil và tadalafil, và chất ức chế PDE 3 như amrinone và milrinone;
- peptit natriuretic như ví dụ “peptit natriuretic tâm nhĩ” (ANP, anaritit), “peptit natriuretic loại B” hoặc “peptit natriuretic não” (BNP, nesiritit), “peptit natriuretic loại C” (CNP) và urodilatin;
- chất nhạy canxi như ví dụ và ưu tiên levosimendan;
- chất hoạt hóa phụ thuộc NO- và heme của guanylat xyclaza, như cụ thể xinaciguat và còn các hợp chất được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- chất kích thích độc lập NO nhưng phụ thuộc heme của guanylat xyclaza, như ví dụ riociguat và còn các hợp chất được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;
- chất ức chế neutrophil elastaza ở người (HNE), như ví dụ sivelestat hoặc DX-890 (reltran);
- hợp chất ức chế thác biến nạp tín hiệu, như ví dụ chất ức chế tyrosin kinaza, cụ thể sorafenib, imatinib, gefitinib và erlotinib;
- hợp chất tác động đến sự chuyển hóa năng lượng như ví dụ và ưu tiên etomoxir, dicloaxetat, ranolazin hoặc trimetazidin;
- chất có hoạt tính chống huyết khối, như ví dụ và ưu tiên từ nhóm gồm chất ức chế sự kết tụ huyết khối, chất chống đông hoặc chất tiêu sợi huyết;

- hoạt chất làm hạ huyết áp, như ví dụ và ưu tiên từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất ức chế vasopectidaza, chất ức chế endopeptidaza trung ương, chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid và chất ức chế rho-kinaza; và/hoặc
- hoạt chất cải biến sự chuyển hóa chất béo, như ví dụ và ưu tiên từ nhóm gồm chất chủ vận thụ thể thyroid, chất ức chế sự tổng hợp cholesterol như Ví dụ và ưu tiên chất ức chế sự tổng hợp HMG-CoA reductaza hoặc squalen, chất ức chế ACAT, chất ức chế CETP, chất ức chế MTP, PPAR-alpha, chất chủ vận PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, chất ức chế sự hấp thụ cholesterol, chất ức chế lipaza, chất hấp phụ axit polyme gallic, chất ức chế sự tái hấp thụ axit gallic và chất đối kháng lipoprotein(a).

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất lợi tiểu như ví dụ và ưu tiên furosemid, bumetanit, torsemit, bendroflumethiazit, clothiazit, hydroclothiazit, hydroflumethiazit, methyclothiazit, polythiazit, triclomethiazit, clothalidon, indapamit, metolazon, quinethazon, axetazolamit, diclophenamit, methazolamit, glyxerin, isosorbit, mannitol, amilorit hoặc triamteren.

Các chất với hoạt tính chống huyết khối được ưu tiên hiểu là có nghĩa là các hợp chất từ nhóm gồm chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu, chất chống đông hoặc chất tiêu sợi huyết.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự kết tụ tiểu cầu như ví dụ và ưu tiên aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế trombin như ví dụ và ưu tiên ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin hoặc clexan.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa như Ví dụ và ưu tiên tirofiban hoặc abciximab.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế yếu tố Xa như ví dụ và ưu tiên rivaroxaban, DU-176b, apixaban,

otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với heparin hoặc dẫn xuất heparin phân tử lượng thấp (LMW).

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận vitamin K như ví dụ và ưu tiên coumarin.

Chất làm hạ huyết áp được hiểu tốt hơn là các hợp chất từ nhóm gồm chất đối kháng canxi, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất ức chế vasopeptidaza, chất ức chế endopeptidaza trung ương, chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất phong bế thụ thể alpha, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, chất ức chế rho-kinaza và chất lợi tiểu.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi như ví dụ và ưu tiên nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng angiotensin AII như ví dụ và ưu tiên losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embusartan.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE như ví dụ và ưu tiên enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặctrandopril.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế vasopeptidaza hoặc chất ức chế endopeptidaza trung ương (NEP) như ví dụ và ưu tiên omapatrilat hoặc AVE-7688.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng endothelin như ví dụ và ưu tiên bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế renin như ví dụ và ưu tiên aliskiren, SPP-600 hoặc SPP-800.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất phong bế thụ thể alpha-1 như ví dụ và ưu tiên prazosin.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất phong bế thụ thể beta như ví dụ và ưu tiên propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid như ví dụ và ưu tiên spironolacton, eplerenon, canrenon hoặc kali canrenoat.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế rho-kinaza như ví dụ và ưu tiên fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049.

Chất biến đổi sự chuyển hóa chất béo được hiểu tốt hơn là các hợp chất từ nhóm gồm chất ức chế CETP, chất chủ vận thụ thể thyroid, chất ức chế sự tổng hợp cholesterol như HMG-CoA reductaza hoặc chất ức chế sự tổng hợp squalen, chất ức chế ACAT, chất ức chế MTP, chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, chất ức chế sự hấp thụ cholesterol, chất hấp phụ axit gallic polyme, chất ức chế sự tái hấp thụ axit gallic, chất ức chế lipaza và chất đối kháng lipoprotein(a).

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế CETP như ví dụ và ưu tiên torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, BAY 60-5521 hoặc vacxin CETP (CETi-1).

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng thụ thể thyroid như ví dụ và ưu tiên D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirom (CGS 26214).

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza từ nhóm gồm các statin như ví dụ và ưu tiên lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự tổng hợp squalen như ví dụ và ưu tiên BMS-188494 hoặc TAK-475.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT như ví dụ và ưu tiên avasimib, melinamit, pactimib, eflucimib hoặc SMP-797.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP như ví dụ và ưu tiên implitapid, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-gamma như ví dụ và ưu tiên pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-delta như ví dụ và ưu tiên GW-501516 hoặc BAY 68-5042.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự tái hấp thụ cholesterol như ví dụ và ưu tiên ezetimib, tiquesid hoặc pamaquesid.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế lipaza như ví dụ và ưu tiên orlistat.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự hấp phụ axit gallic polyme như ví dụ và ưu tiên cholestyramin, colestipol, colesolvam, cholestagel hoặc colestimit.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế sự tái hấp thụ axit gallic như ví dụ và ưu tiên chất ức chế ASBT (= IBAT) như ví dụ Ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng lipoprotein(a) như ví dụ và ưu tiên gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Mục đích khác của sáng chế là các thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều chất phụ trợ, không độc, thích hợp về mặt dược và hữu dụng cho các mục đích nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác động trên toàn cơ thể và/hoặc tại chỗ. Vì mục đích này, chúng có thể được dùng theo cách thích hợp, như Ví dụ bằng đường

uống, ngoài đường tiêu hóa, phổi, mũi, dưới lưỡi, má, âm đạo, da, áp da, màng kết hoặc mắt hoặc làm vật cấy ghép hoặc stent.

Đối với các con đường dùng này, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp.

Để dùng đường uống, dạng dùng theo tình trạng kỹ thuật, giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách biến đổi, mà chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan như ví dụ viên nén (viên nén không bọc hoặc viên nén bọc, như ví dụ có lớp bọc chống dịch dạ dày hoặc hòa tan chậm hoặc không hòa tan, mà kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén phân rã nhanh chóng trong khoang miệng hoặc màng/viên nhện, màng/sản phẩm thăng hoa, viên nang (ví dụ viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, hạt, viên tròn, bột, nhũ tương, huyền phù, son khí hoặc dung dịch đều thích hợp.

Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được thực hiện bằng cách bỏ qua bước hấp thụ (ví dụ, dùng đường trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong tủy sống hoặc trong thất lưng) hoặc bằng cách bao gồm bước hấp thụ (ví dụ, dùng đường trong cơ, dưới da, trong da, trên da hoặc trong màng bụng). Các dạng dùng thích hợp cho các dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các chế phẩm tiêm và tiêm truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, sản phẩm thăng hoa hoặc bột vô trùng.

Đối với các đường dùng khác, ví dụ chế phẩm hít (bao gồm dung cụ hít bột và bình khí dung), thuốc nhỏ mũi, dung dịch hoặc phun, viên nén để dùng đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc má, viên nén, màng/viên nhện hoặc viên nang, viên đạn, chế phẩm đường uống hoặc mắt, viên đặt âm đạo, huyền phù trong nước (nước thơm, hỗn hợp có thể lắng), huyền phù thu hút bởi chất mỡ, thuốc mỡ, kem, hệ thống trị liệu áp da (ví dụ, thuốc cao), sữa, bột nhào, bột, bột bụi, vật cấy ghép hoặc stent đều thích hợp.

Đường uống uống hoặc ngoài đường tiêu hóa, cụ thể đường dùng uống và trong tĩnh mạch được ưu tiên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành các dạng dùng dùng đã nêu. Điều này có thể được thực hiện theo cách đã biết về bản chất bằng cách trộn với các chất phụ trợ, không độc, thích hợp về mặt dược lý. Các chất phụ trợ này bao gồm chất mang (ví dụ xenluloza vi tinh thể, lactoza, mannitol), dung môi (ví dụ,

polyetylen glycol lỏng), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc chất làm ướt (ví dụ natri dodecylsulfat, polyoxysorbitan oleat), chất liên kết (ví dụ polyvinylpyrrolidon), polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ albumin), chất ổn định (ví dụ. chất chống oxy hóa như ví dụ axit ascorbic), chất màu (ví dụ hạt màu hữu cơ như ví dụ oxit sắt) và hương và/hoặc chất điều chỉnh mùi.

Nhìn chung, để đạt được kết quả hữu hiệu ở đường dùng ngoài đường tiêu hóa, phát hiện ra rằng nên dùng các lượng khoảng từ 0,001 đến 10mg/kg, ưu tiên khoảng từ 0,01 đến 1mg/kg khối lượng. Ở đường dùng uống, liều dùng là khoảng 0,01 đến 100mg/kg, ưu tiên khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg và đặc biệt ưu tiên là từ 0,1 đến 10mg/kg khối lượng.

Tuy nhiên, đôi khi có thể cần phải thay đổi lượng nêu trên, cụ thể tùy thuộc vào cân nặng, đường dùng, đáp ứng của từng người với hoạt chất, bản chất của chế phẩm và thời gian hoặc khoảng cách thời gian sử dụng thuốc. Do đó, trong một số trường hợp, có thể sử dụng lượng nhỏ hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở một số trường hợp khác có thể phải sử dụng lượng vượt quá giới hạn trên nêu trên. Trong trường hợp dùng các lượng lớn hơn, nên chia chúng thành nhiều lượng để sử dụng trong cả ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ thực hiện sau đây minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Trừ khi được nêu khác, tỷ lệ phần trăm nêu trong thử nghiệm dưới đây và các ví dụ là tỷ lệ khối lượng, phần là phần khối lượng, và các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và thông tin nồng độ về các dung dịch chất lỏng/chất lỏng mỗi chúng đều dựa trên thể tích.

A. Ví dụ

Viết tắt và cụm từ viết tắt:

Ac	axetyl
AIBN	2,2'-azobis-2-metylpropanenitril
Alk	Alkyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
Ex.	Ví dụ

CI	ion hóa hóa học (trong MS)	
DCI	ion hóa hóa học trực tiếp (trong MS)	
DME	1,2-dimetoxyetan	
DMF	N,N-dimetylformamit	
DMSO	dimetyl sulfoxit	
EDC	N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylcarbodiimit hydroclorua	
ee	lượng dư đồng phân đối ảnh	
EA	etyl axetat	
eq.	(các) đương lượng	
ESI	ion hóa phun điện tử (trong MS)	
GC/MS	sắc ký khí-khối phổ ghép	
h	giờ	
Hal	halogen	
HOBt	1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat	
HPLC	Áp suất cao, sắc ký lỏng cao áp	
conc.	cô đặc	
LC/MS	sắc ký lỏng- phổ khối ghép	
LDA	lithi diisopropylamit	
LiHMDS	lithi hexametyldisilazan	
min	Phút	
MS	khối phổ	
MTBE	metyl tert-butyl ete	
NMR	Trắc phổ cộng hưởng từ hạt nhân	
OAc	Axetat	
p	Para	
Ph	Phenyl	
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni phosphat	hexaflo-
quant.	Định lượng (hiệu suất)	
rac	raxemic / raxemat	
RT	nhiệt độ trong phòng	

R _t	thời gian duy trì (trong HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	trimethyl orthoformat
UV	trắc phổ cực tím
thể tích/thể tích	tỷ lệ theo thể tích (của dung dịch)

LC/MS, GC/MS và phương pháp HPLC:

Phương pháp 1 (LC/MS):

Loại dụng cụ MS: Micromass ZQ; loại dụng cụ HPLC: Waters Alliance 2795; cột: Phenomenex Synergi 2,45μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A → 0,1 phút 90% A → 3 phút 5% A → 4 phút 5% A → 4,01 phút 90% A; lưu lượng: 2ml/phút; lò: 50°C; phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 2 (LC/MS):

Dụng cụ: Micromass Quattro Micro MS với HPLC Agilent Series 1100; cột: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20mm x 4mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A → 3 phút 10% A → 4 phút 10% A → 4,01 phút 100% A (lưu lượng 2,5ml/phút) → 5,00 phút 100% A; lò: 50°C; lưu lượng: 2ml/phút; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 3 (LC/MS):

Dụng cụ: Micromass QuattroPremier với Waters UPLC Acquity; cột: Thermo Hypersil GOLD 1,9μ 50mm x 1 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A → 0,1 phút 90% A → 1,5 phút 10% A → 2,2 phút 10% A; lưu lượng: 0,33ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210 nm.

Phương pháp 4 (LC/MS):

Dụng cụ: Waters Acquity SQD UPLC System; cột: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8μ 50 mm x 1mm; pha động A: 1l nước + 0,25ml axit formic nồng độ 99%, pha động B: 1l axetonitril + 0,25ml axit formic nồng độ 99%; gradien: 0,0 phút 90% A → 1,2

phút 5% A → 2,0 phút 5% A; lưu lượng: 0,40 ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210-400nm.

Phương pháp 5 (LC/MS):

Loại dung cụ MS: Micromass ZQ; Loại dụng cụ HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; cột: Phenomenex Gemini 3μ 30mm x 3mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A → 2,5 phút 30% A → 3 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lưu lượng: 0,0 phút 1ml/phút → 2,5 phút/3 phút /4,5 phút 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 6 (LC/MS):

Loại dung cụ MS: Waters ZQ; Loại dụng cụ HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; cột: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm x 4 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A → 3,0 phút 10% A → 4,0 phút 10% A → 4,1 phút 100% A (lưu lượng 2,5ml/phút); lò: 55°C; lưu lượng: 2ml/phút; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 7 (LC/MS):

Loại dung cụ MS: Micromass ZQ; Loại dụng cụ HPLC: Waters Alliance 2795; cột: Phenomenex Synergi 2μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A → 2,5 phút 30% A → 3,0 phút 5% A → 4,5 phút 5% A; lưu lượng: 0,0 phút 1ml/phút → 2,5 min/3,0 phút/4,5 phút 2ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210 nm.

Phương pháp 8 (LC/MS):

Dụng cụ: Micromass Platform LCZ với HPLC Agilent Series 1100; cột: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mm x 4 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 100% A → 0,2 phút 100% A → 2,9 phút 30% A → 3,1 phút 10% A → 5,5 phút 10% A; lưu lượng: 0,8ml/phút; lò: 50°C; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 9 (LC/MS):

Dụng cụ: Micromass Quattro LCZ với HPLC Agilent Serie 1100; cột: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút

90% A → 2 phút 65% A → 4,5 phút 5% A → 6 phút 5% A; lưu lượng: 2ml/phút; lò: 40°C; Phát hiện UV: 208-400 nm.

Phương pháp 10 (LC/MS):

Loại dung cụ MS: Waters ZQ; Loại dụng cụ HPLC: Waters Alliance 2795; cột: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; pha động A: 1l nước + 0,5ml axit formic nồng độ 50%, pha động B: 1l axetonitril + 0,5ml axit formic nồng độ 50%; gradien: 0,0 phút 90% A → 2 phút 65% A → 4,5 phút 5% A → 6 phút 5% A; lưu lượng: 2ml/phút; lò: 40°C; Phát hiện UV: 210 nm.

Phương pháp 11 (HPLC phân tích không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralcel OD-H; cột: 250 mm x 4 mm; lưu lượng: 1ml/phút; nhiệt độ: RT; Phát hiện UV: 230 nm; pha động:

Phương pháp 11a: isohexan/isopropanol 50:50 (thể tích/thể tích);

Phương pháp 11b: isohexan/metanol/etanol 70:15:15 (thể tích/thể tích/thể tích);

Phương pháp 11c: isohexan/isopropanol 75:25 (thể tích/thể tích).

Phương pháp 12 (HPLC điều chế không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm; cột: 250 mm x 20 mm; nhiệt độ: 40°C; Phát hiện UV: 220 nm; pha động: isohexan/isopropanol 80:20 (thể tích/thể tích); lưu lượng: 15ml/phút.

Phương pháp 13 (HPLC phân tích không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm; cột: 250 mm x 4,6 mm; nhiệt độ: 40°C; Phát hiện UV: 220 nm; pha động: isohexan/isopropanol 80:20 (thể tích/thể tích); lưu lượng: 1,0ml/phút.

Phương pháp 14 (HPLC phân tích không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm; cột: 250 mm x 4,6mm; nhiệt độ: 30°C; Phát hiện UV: 220 nm; pha động: isohexan/isopropanol/axit trifloaxetic nồng độ 20% 75:24:1 (thể tích/thể tích/thể tích); lưu lượng: 1,0ml/phút.

Phương pháp 15 (HPLC điều chế):

Dụng cụ: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; cột: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 µm, 250 mm x 30 mm; pha động A: nước, pha động B: axetonitril; gradien: 0,0 phút 30% B → 3 phút 30% B → 30 phút 95% B → 42 phút 95% B →

42,01 phút 10% B → 45 phút 10% B; lưu lượng: 50ml/phút; nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng; Phát hiện UV: 210 nm.

Phương pháp 16 (HPLC điều chế):

cột: Kromasil 100 C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; pha động A: axit trifloaxetic nồng độ 0,2%, pha động B: axetonitril; isocratic 55% A, 45% B; lưu lượng: 25ml/phút; nhiệt độ cột: 30°C; Phát hiện UV: 210 nm.

Phương pháp 17 (HPLC điều chế không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m; cột: 250 mm x 20 mm; nhiệt độ: 40°C; Phát hiện UV: 220 nm; pha động: isohexan/etanol 80:20 (thể tích/thể tích); lưu lượng: 15ml/phút.

Phương pháp 18 (HPLC phân tích không đối xứng):

Pha tĩnh: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m; cột: 250 mm x 4,6 mm; nhiệt độ: 40°C; Phát hiện UV: 220 nm; pha động: isohexan/etanol 80:20 (thể tích/thể tích); lưu lượng: 1ml/phút.

Phương pháp 19 (HPLC điều chế):

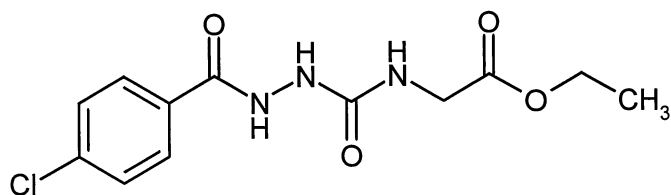
Cột: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; pha động A: nước, pha động B: axetonitril; gradien: 0,0 phút 10% B → 3 phút 10% B → 30 phút 95% B → 42 phút 95% B → 42,01 phút 10% B → 45 phút 10% B; lưu lượng: 50ml/phút; nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng; Phát hiện UV: 210nm.

Phương pháp 20 (GC/MS):

Dụng cụ: Micromass GCT, GC 6890; cột: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; dòng heli không đổi: 0,88ml/phút; lò: 70°C; nhiệt độ vào: 250°C; gradien: 70°C, 30°C/phút → 310°C (duy trì trong khoảng thời gian 3 phút).

Ví dụ 1A

Etyl N-({2-[(4-clophenyl)cacbonyl]hydrazinyl}cacbonyl)glyxinat



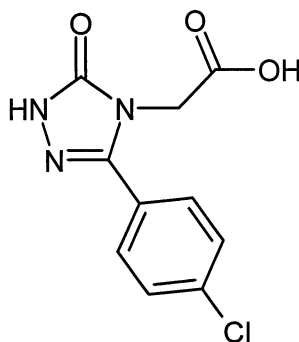
Huyền phù chứa 12,95g (75,9mmol) 4-clobenzohydrazid trong 50ml THF khô đầu tiên được nạp ở nhiệt độ 50°C, và dung dịch chứa 10g (77,5mmol) ethyl 2-isoxyanatoacetat trong 100ml THF khô được bổ sung nhỏ giọt. Đầu tiên, thu được dung dịch và sau đó chất kết tủa tạo thành. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian thêm 2 giờ và sau đó được để nguyên tại RT qua đêm. Các tinh thể được tách bằng cách lọc, rửa bằng ít diethyl ete và được làm khô dưới chân không cao. Điều này cho ra 21,43g (89% lý thuyết) hợp chất để mục.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 300$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 1,19$ (t, 3H), 3,77 (d, 2H), 4,09 (q, 2H), 6,88 (br, s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ví dụ 2A

Axit [3-(4-Clophenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]axetic



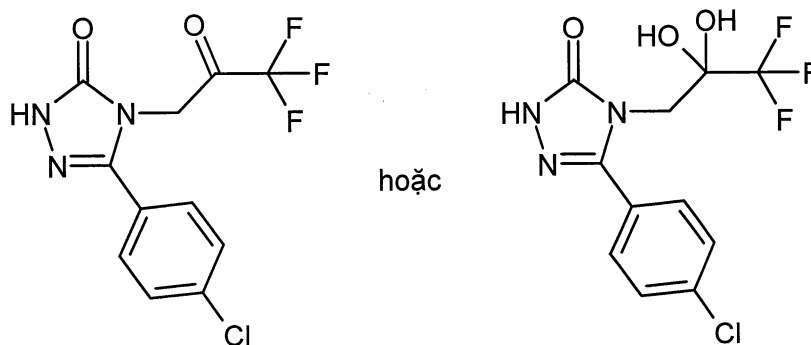
91ml dung dịch natri hydroxit trong nước 3N được bổ sung vào 21,43g (67,9mmol) hợp chất từ Ví dụ 1A, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi làm mát tới RT, hỗn hợp được điều chỉnh tới pH = 1 bằng cách bổ sung dần axit clohydric nồng độ khoảng 20%. Chất rắn đã kết tủa được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm. Điều này cho ra 17,55g hợp chất để mục với độ tinh khiết khoảng 88% (90% theo lý thuyết).

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,94$ phút; $m/z = 254$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 4,45$ (s, 2H), 7,65-7,56 (m, 4H), 12,09 (s, 1H), 13,25 (br. s, 1H).

Ví dụ 3A

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-oxopropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (dạng keton) hoặc 5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2,2-dihydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (dạng hydrat)



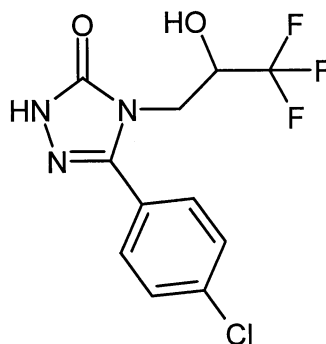
Trong môi trường khí argon, 5g (16,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 2A được hòa tan trong 200ml pyridin, và 17,18g (81,8mmol) trifloaxetic anhydrit được bổ sung vào. Trong quá trình bổ sung, nhiệt độ được tăng lên tới khoảng 35°C. Sau khoảng thời gian 30 phút, pyridin bị loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay, 1,5l axit clohydric 0,5N được bổ sung vào cạn. Hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ 70°C và sau đó được lọc trong khi vẫn còn ấm. Chất rắn được rửa bằng một ít nước. Toàn bộ dịch lọc được chiết ba lần với etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat và loại bỏ khỏi dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Điều này tạo ra 3,56g (68% theo lý thuyết) hợp chất danh nghĩa ở dạng hydrat.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 1,51$ phút; $m/z = 306$ ($M+H$)⁺ và 324 ($M+H$)⁺ (keton hoặc dạng hydrat)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,98$ (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (br, s, 2H), 7,72 (d, 2H), 12,44 (s, 1H).

Ví dụ 4A

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



3,56g (11mmol) hợp chất từ Ví dụ 3A được hòa tan trong 100ml metanol, và 3,75g (99,5mmol) natri borohydrua được bổ sung với sự làm mát bằng đá. Sau khoảng

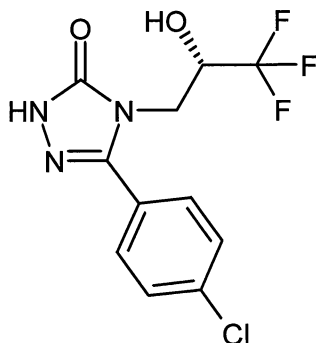
thời gian 1,5 giờ, 200ml axit clohydric 1M được bổ sung dần vào. Metanol bị loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn được pha loãng với 500ml nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat và loại bỏ khỏi dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 3,04g (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 1,80$ phút; $m/z = 308$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,77$ (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 12,11 (s, 1H).

Ví dụ 5A

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

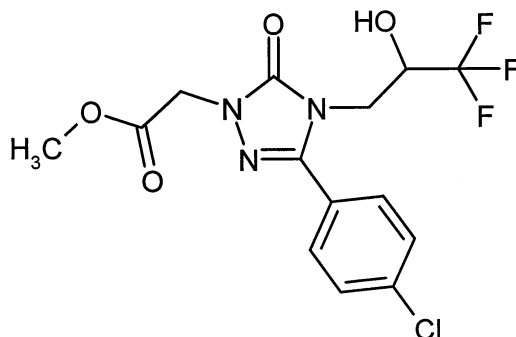


1,08g (3,3mmol) hợp chất từ Ví dụ 3A được hòa tan trong 11ml N,N-dimetylaxetamid. Oxy khí quyển bị loại bỏ bằng cách sử dụng áp suất giảm, và dung dịch được bão hòa bằng argon. Trong môi trường khí argon, 21mg (0,033mmol) (N-[(1S,2S)-(+)-2-amino-1,2-diphenylethyl](4-toluensulfonyl)amido)(p-xymen)rutheni(II) clorua [CAS Reg.-Nr. 192139-90-5] được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp gồm 0,63ml (16,6mmol) axit formic và 0,27ml (1,91mmol) trietylamin sau đó được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy với sự loại trừ không khí ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được bổ sung vào 10ml axit clohydric 0,1N và chiết hai lần trong mỗi trường hợp với 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 3:1, sau đó 1:1). Bước này tạo ra 830 mg (81% theo lý thuyết) hợp chất đích.

Lượng dư đồng phân đối ảnh (ee) được xác định bằng sắc ký theo phương pháp 14 là 96%: đồng phân đối ảnh S $R_t = 5,73$ phút, đồng phân đối ảnh R $R_t = 6,82$ phút.

Ví dụ 6A

Metyl {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetat (raxemat)



3,04g (9,9mmol) hợp chất từ Ví dụ 4A được hòa tan trong 100ml axetonitril, và 1,07g (9,9mmol) metyl cloaxetat, 2,73g (19,8mmol) kali cacbonat và dầu thạch cao nhỏ chứa kali iodua được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 1 giờ và sau đó được để mát tới nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được loại bỏ khỏi các thành phần dễ bay hơi trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 3,70g hợp chất nêu ở đề mục với độ tinh khiết khoảng 90%, (89% theo lý thuyết).

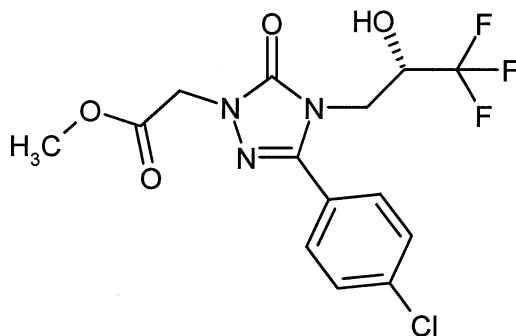
LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,10$ phút; $m/z = 380$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,70$ (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,16-4,35 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Hợp chất raxemic từ Ví dụ 6A được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng [điều chế mẫu: 3,6g raxemat đã hòa tan trong 54ml etyl axetat/isohexan (1:1 thể tích/thể tích), tách trên cột trong ba phần; cột: pha silicagel không đối xứng dựa vào bộ chọn poly(N-methacryloyl-L-isoleucin-3-pentylamit), 430 mm x 40 mm; pha động: gradien bậc isohexan/etyl axetat 1:1 → etyl axetat → isohexan/etyl axetat 1:1; lưu lượng: 50 ml/ phút; nhiệt độ: 24°C; Phát hiện UV: 260 nm]. Bước này tạo ra 1,6g chất đồng phân đối ảnh 1 (Ví dụ 7A), mà rửa giải đầu tiên, và 1,6g chất đồng phân đối ảnh 2 (Ví dụ 8A), mà rửa giải sau đó:

Ví dụ 7A

Metyl {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetat (chất đồng phân đối ảnh 1)

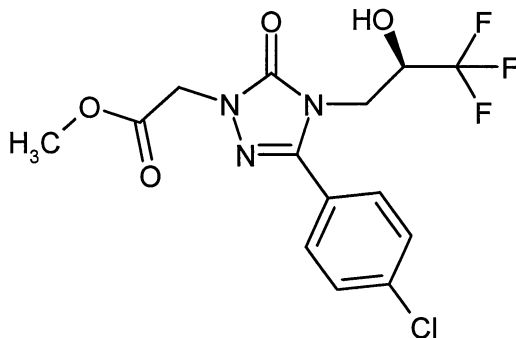


Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải đầu tiên trong bước tác raxemat theo Ví dụ 6A.

$R_t = 3,21$ phút [cột: pha silicagel không đối xứng dựa vào bộ chọn lọc poly(N-methacryloyl-L-isoleuxin-3-pentylamit), 250mm x 4,6mm; pha động: isohexan/etyl axetat 1:1; lưu lượng: 1ml/phút; Phát hiện UV: 260nm].

Ví dụ 8A

Metyl {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetat (chất đồng phân đối ảnh 2)

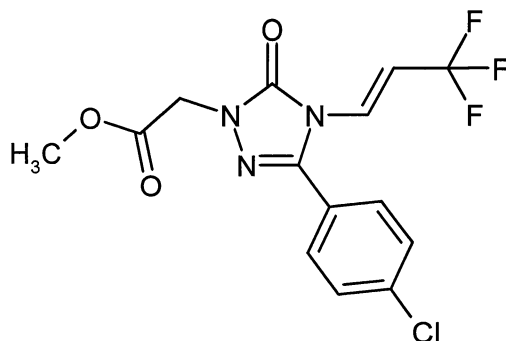


Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải cuối cùng trong bước tác raxemat theo Ví dụ 6A.

$R_t = 4,48$ phút [cột: pha silicagel không đối xứng dựa vào bộ chọn lọc poly(N-methacryloyl-L-isoleuxin-3-pentylamit), 250mm x 4,6mm; pha động: isohexan/etyl axetat 1:1; lưu lượng: 1ml/phút; Phát hiện UV: 260nm].

Ví dụ 9A

Metyl {3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(1E)-3,3,3-trifloprop-1-en-1-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}axetat



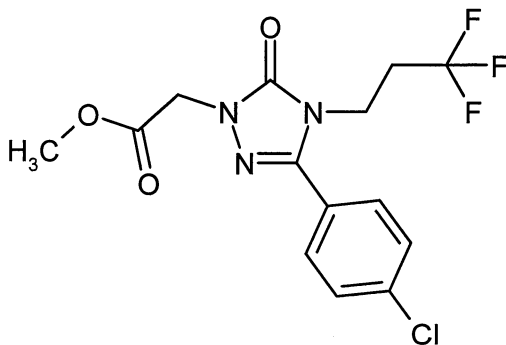
Ở nhiệt độ trong phòng, 5g (13,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 8A cùng với 1,93g (15,8mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridin ban đầu được nạp trong 70ml pyridin, 5,54ml (32,92mmol) triflometansulfonic anhydrit bổ sung vào ít một và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 18 giờ. Để tinh chế, 5ml axit clohydric 1N được bổ sung vào và pyridin được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được thấm hút trong 50ml etyl axetat và rửa bằng 25ml nước. Pha nước được chiết lại hai lần với mỗi lần 25ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó là 4:1). Bước này tạo ra 3,50g (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,14$ phút; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,68$ (s, 4H), 7,18 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Ví dụ 10A

Metyl [3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflopropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-axetat



1,3g (3,59mmol) hợp chất từ Ví dụ 9A và 150mg platin trên cacbon (5%) được hòa tan trong 150ml metanol và hydro hóa tại áp suất khí quyển trong khoảng thời gian 18 giờ. Để tinh chế, chất xúc tác được lọc qua kieselguhr và dịch lọc được cô đặc trên

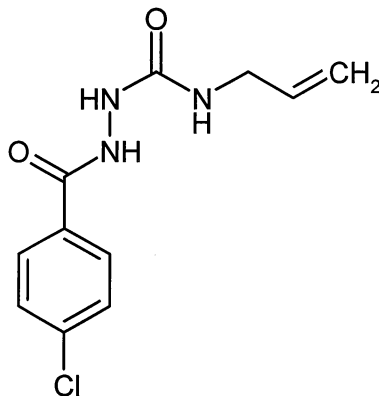
thiết bị bay hơi kiểu quay. Làm khô cạn trong môi trường chân không cao tạo ra 1,26g (89% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục có độ tinh khiết 92%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,00$ phút; $m/z = 364$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55$ - $2,68$ (m, 2H), $3,69$ (s, 3H), $4,01$ (t, 2H), $4,70$ (s, 2H), $7,61$ - $7,72$ (m, 4H).

Ví dụ 11A

2-[(4-Clophenyl)cacbonyl]-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazincarboxamit



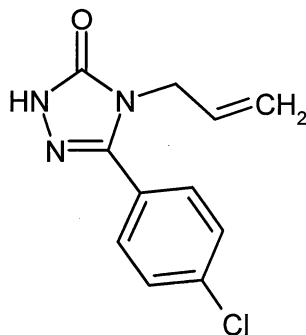
Ở nhiệt độ 50°C, 5g (29,3mmol) 4-clobenzohydrazid được tạo huyền phù trong 150ml THF khô. 2,63ml (29,9mmol) allyl isoxyanat, hòa tan trong 110ml THF khô, sau đó được bổ sung nhỏ giọt. Cuối cùng, tất cả nguyên liệu hòa tan, và sau đó chất kết tủa mịn tạo thành. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, diethyl ete được bổ sung vào. Chất rắn không màu được lọc bằng cách hút tạo chân không, rửa bằng diethyl ete và làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 7,42g (100% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,51$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 254$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,60$ - $3,70$ (m, 2H), $5,01$ (dd, 1H), $5,14$ (dd, 1H), $5,72$ - $5,86$ (m, 1H), $6,70$ (s, 1H), $7,56$ (d, 2H), $7,85$ - $7,95$ (m, 3H), $10,21$ (s, 1H).

Ví dụ 12A

5-(4-Clophenyl)-4-(prop-2-en-1-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



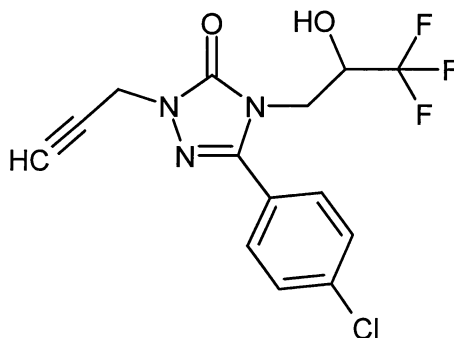
26,8g (106mmol) 2-[(4-clophenyl)cacbonyl]-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazincaboxamit từ Ví dụ 11A được tạo huyền phù trong 210ml dung dịch natri hydroxit trong nước 3M, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Sau khi làm mát, độ pH được điều chỉnh tới 10 bằng cách sử dụng axit clohydric bán cô đặc. Chất rắn không màu đã kết tủa được lọc bằng cách hút tạo chân không, rửa bằng nước cho đến lúc trung hòa và sau đó khuấy bằng metanol. Bằng cách lọc, hỗn hợp được loại bỏ khỏi các thành phần không hòa tan, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 21,5 g (86,4% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,79$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 236 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,30\text{-}4,35$ (m, 2H), 4,91 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 12,05 (s, 1H).

Ví dụ 13A

5-(4-Clophenyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



300mg (0,98mmol) hợp chất từ Ví dụ 4A được hòa tan trong 10ml axetonitril, và 122mg (1,02mmol) 3-bromo-1-propyn và 270mg (1,95mmol) kali cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 1 giờ. Để

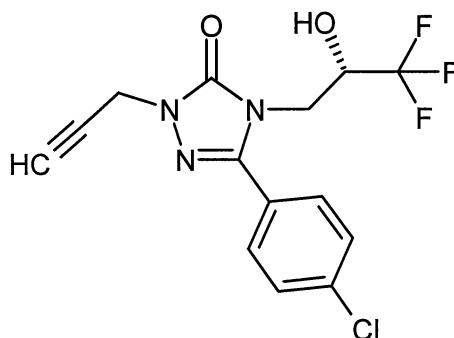
ting chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng và khoảng 10ml nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 166mg (49% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,97$ phút; $m/z = 346$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,38$ (t, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,73-4,78 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

Ví dụ 14A

5-(4-Clophenyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



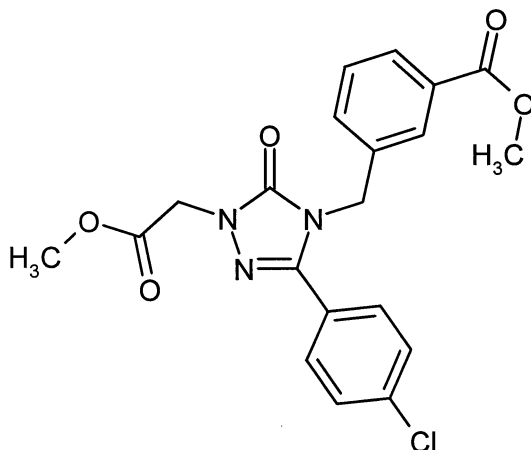
1110mg (3,61mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 30ml axetonitril, và 451mg (3,79mmol) 3-bromo-1-propyn và 2,35g (7,22mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng, và khoảng 30ml nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 30ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó 3:1). Bước này tạo ra 203mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,11$ phút; $m/z = 346$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,38$ (t, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,73-4,78 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

Ví dụ 15A

Metyl 3-{[3-(4-clophenyl)-1-(2-metoxi-2-oxoetyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylat



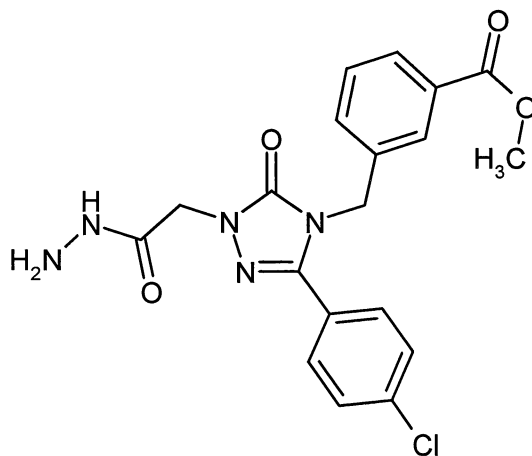
200 mg (0,75 mmol) methyl [3-(4-clophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetat [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 222A] được tạo huyền phù trong 7,5ml axeton, 365mg (1,12mmol) xesi cacbonat và 223mg (0,97mmol) methyl 3-bromometylbenzoat được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt tại lúc sôi trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc qua Extrelut và bã lọc được rửa nhẹ bằng axeton. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 4:1 → 1:1). Hợp chất đích thu được là bột không màu (165mg, 53% theo lý thuyết).

MS [DCI]: $m/z = 433$ ($M+NH_4$)⁺, 416 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,71$ (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (d, 1H).

Ví dụ 16A

Methyl 3-{[3-(4-clophenyl)-1-(2-hydrazino-2-oxoetyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylat

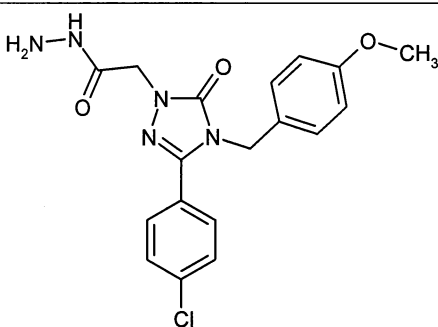
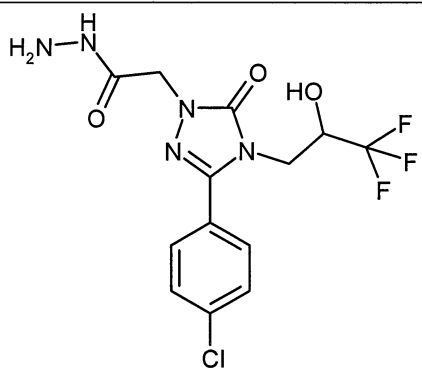


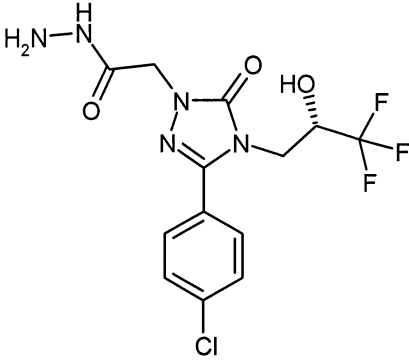
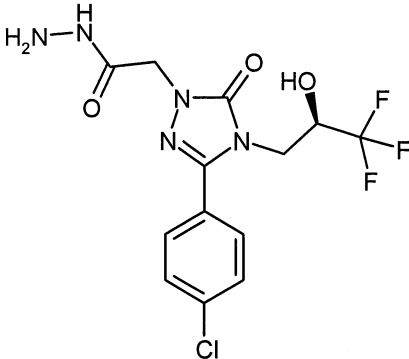
172mg (0,41mmol) hợp chất từ Ví dụ 15A được tạo huyền phù trong 1ml etanol, và 40 μ l (0,83mmol) hydrazin hydrat được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 4 giờ và sau đó được để nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 18 giờ. Phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 161mg (94% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn không màu.

MS [DCI]: m/z = 433 (M+NH₄)⁺, 416 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,82 (s, 3H), 4,31 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,30 (t, 1H).

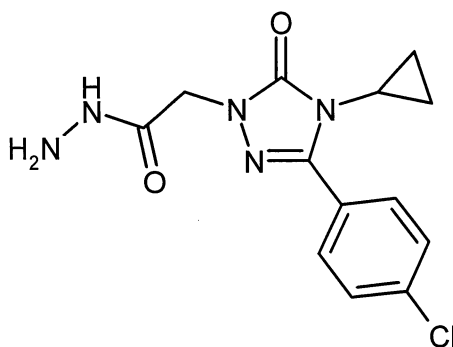
Các hợp chất dưới đây thu được theo cách tương tự:

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	Nguyên liệu	Dữ liệu phân tích
17A	2-[3-(4-clophenyl)-4-(4-metoxibenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-axetohydrazit		WO 2007/13486 2 Ví dụ 78A	LC/MS [Phương pháp 5]: R _t = 1,88 phút; MS [ESIpos]: m/z = 388 (M+H) ⁺
18A	2-[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-axetohydrazit		Ví dụ 6A	LC/MS [Phương pháp 5]: R _t = 1,83 phút; MS [ESIpos]: m/z = 380 (M+Na) ⁺

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	Nguyên liệu	Dữ liệu phân tích
19A	2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}-axetohydrazit (chất đồng phân đối ảnh I)		Ví dụ 7A	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,33 (br, s, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 6,93 (br, s, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 2H), 9,21-9,30 (br, s, 1H),
20A	2-{3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}-axetohydrazit (chất đồng phân đối ảnh II)		Ví dụ 8A	LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 0,90 phút; MS [ESIpos]: m/z = 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 21A

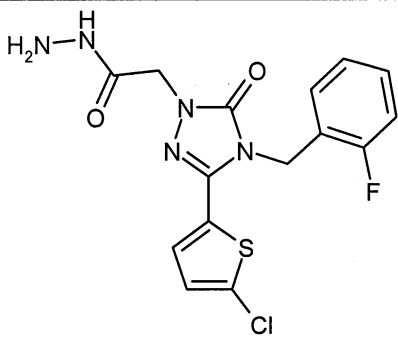
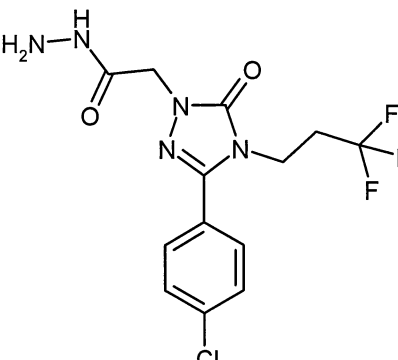
2-[3-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetohydrazit



50mg (0,17mmol) axit [3-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetic [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 88A] được hòa tan trong 0,4ml metanol và pha loãng với 0,6ml toluen, và 128 μ l (0,26mmol) dung dịch trimetylsilyldiazometan (2M trong các hexan) sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào cho đến khi còn màu vàng nhạt. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ và sau đó được làm bay hơi tới khô. Cặn được thấm hút trong 1ml etanol, 43mg (0,85mmol) hydrazin hydrat được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm mát, dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 54 mg (96% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục ở độ tinh khiết 93% là chất rắn không màu.

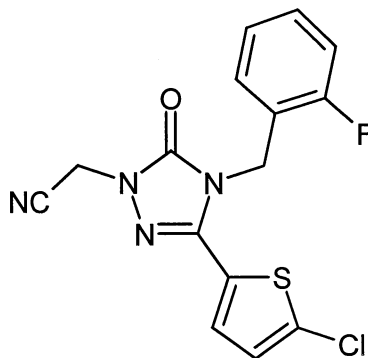
LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,65$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 308$ (M+H)⁺.

Hai hợp chất dưới đây thu được theo cách tương tự:

Ví dụ	Tên	Cấu trúc	Nguyên liệu	Dữ liệu phân tích
22A	2-[3-(5-clo-thiophen-2-yl)-4-(2-flo-benzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-axetohydrazit		WO 2007/13486 2 Ví dụ 154A	LC/MS [Phương pháp 7]: $R_t = 1,73$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 382$ (M+H) ⁺
23A	2-[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflopropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-axetohydrazit		10A	LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 1,75$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 384$ (M+H) ⁺

Ví dụ 24A

[3-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetonitril



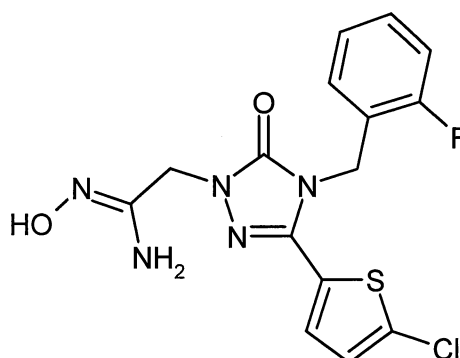
Hỗn hợp gồm 250mg (0,81mmol) 5-(5-clo-2-thienyl)-4-(2-flobenzyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 154A], 67μl (0,97mmol) bromoaxetonitril và 223mg (1,61mmol) kali cacbonat được khuấy trong 8ml DMF khô ở nhiệt độ bể dầu 100°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc qua kieselguhr, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được phân chia giữa MTBE và nước. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp với 10ml nước và 10ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 4:1). Bước này tạo ra 258mg (92% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn có màu hơi vàng .

MS [DCI]: m/z = 366 (M+NH₄)⁺, 349 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,81 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 1H).

Ví dụ 25^a

(1Z)-2-[3-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N'-hydroxyetanimidamit



250mg (0,66mmol) hợp chất từ Ví dụ 24A và 92mg (1,32mmol) hydroxylamin hydroclorua được tạo huyền phù trong 3,3ml etanol, và hỗn hợp được gia nhiệt tới sôi.

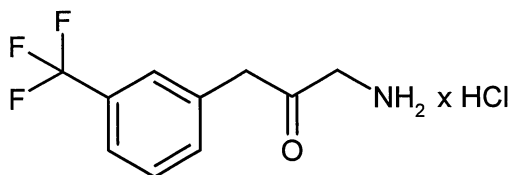
193 μ l (1,39mmol) triethylamin được bổ sung vào dung dịch nóng và gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu được tiếp tục trong khoảng thời gian thêm 1 giờ. Khi làm mát phản ứng, chất rắn không màu kết tinh; chất rắn này được lọc bằng một ít etanol. Bước này tạo ra 174mg (69% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn không màu. Chất lỏng chính được cô đặc dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp với 10ml nước và 10ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra thêm 69mg (24% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 87% là chất rắn màu vàng nhạt.

MS [ESIpos]: $m/z = 382$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,36$ (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,30-7,41 (m, 1H), 9,27 (s, 1H).

Ví dụ 26A

1-Amino-3-[3-(triflometyl)phenyl]axeton hydroclorua



Trong môi trường khí argon và làm mát bằng đá, 1,13g (11,8mmol) muối diformylamit natri được bổ sung ít một vào dung dịch chứa 2,67g (11,2mmol) 1-clo-3-[3-(triflometyl)phenyl]propan-2-on trong 11ml DMF. Hỗn hợp được khuấy trong bể đá trong khoảng thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được làm loãng với 25ml etyl axetat và được rửa liên tiếp mỗi lần với 15ml axit clohydric 0,5N, nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và thêm một lần với nước. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn dầu đậm được tinh chế sơ bộ trên cột silicagel ngắn (pha động: diclometan/etanol 95:5). Bước này tạo ra 2,0g chất rắn màu nâu đậm. Chất rắn này được thấm hút trong 25ml dung dịch 7N của hydro clorua trong isopropanol, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và cặn được hòa tan trong khoảng 15ml metanol. 100ml dietyl ete được khuấy vào dung dịch này, và chất rắn đã kết tủa được tách bằng cách lọc. Bã lọc được rửa bằng khoảng 10ml

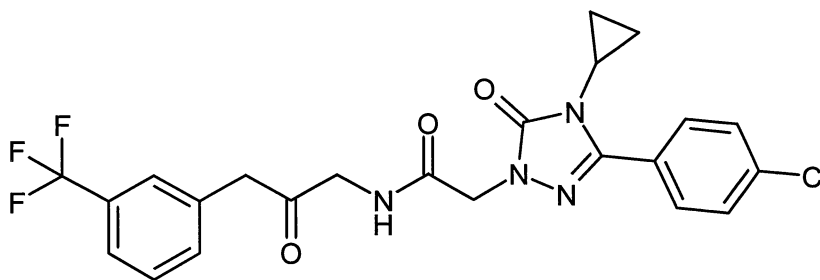
diisopropyl ete và làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 0,79g (28% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn màu nâu.

LC/MS [Phương pháp 8]: $R_t = 2,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 218$ (M-HCl)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,00-4,11$ (m, 4H), 7,49-7,70 (m, 4H), 8,17 (br, d, 1H).

Ví dụ 27A

2-[3-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-{2-oxo-3-[3-(triflometyl)phenyl]propyl}axetamit



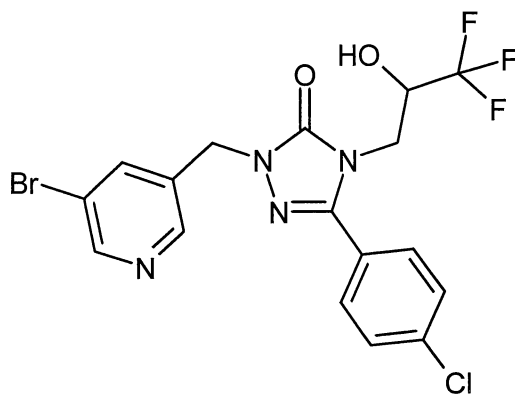
391mg (2,90mmol) HOBt và 513mg (2,67mmol) EDC được bổ sung vào dung dịch chứa 654mg axit (2,23mmol) [3-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetic [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 88A] và 650mg (2,56mmol) hợp chất từ Ví dụ 26A trong 4,4ml DMF khô. Sau đó, 465 μ l (2,67mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy qua đêm. Để tinh chế, phản ứng được làm loãng bằng 20ml etyl axetat và chiết hai lần mỗi lần với 15ml nước. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn còn lại được tái kết tinh từ axetonitril. Bước này tạo ra 610mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích là các tinh thể không màu rất mịn. Thêm 84mg (8% theo lý thuyết) hợp chất đích thu được từ lần kết tinh thứ hai của chất lỏng chính đã cô đặc ở dạng các tinh thể màu vàng nhạt.

MS [ESIpos]: $m/z = 493$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,73-0,83$ (m, 2H), 0,97-1,09 (m, 2H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,91-7,02 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 2H).

Ví dụ 28A

2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

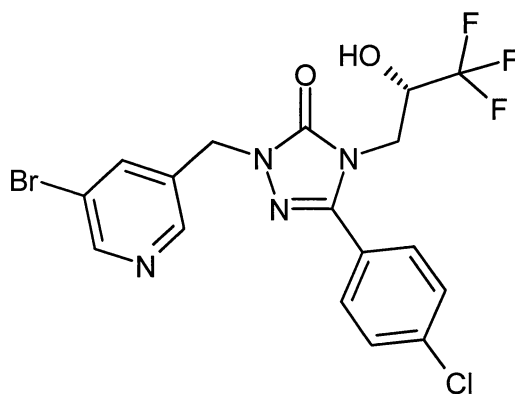


300mg (0,98mmol) hợp chất từ Ví dụ 4A và 953mg (2,93mmol) xesi cacbonat được hòa tan trong 4ml DMF, và 261mg (110mmol) 3-bromo-5-(clometyl)pyridin hydroclorua được bổ sung vào. Ban đầu, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng thời gian 20 giờ và sau đó ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 24 giờ. Để kết thúc phản ứng, thêm 130mg (0,55mmol) 3-bromo-5-(clometyl)pyridin hydroclorua và 450mg (1,38mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian thêm 20 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 263mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,07 phút; MS [ESIpos]: m/z = 477 và 479 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 29A

2-[(5-Bromopyridin-3-yl)metyl]-5-(4-clôphenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



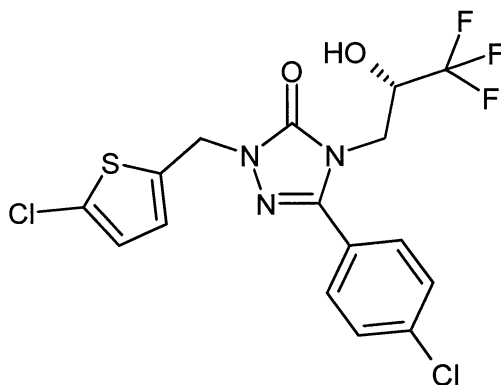
171mg (0,56mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 543mg (1,67mmol) xesi cacbonat được hòa tan trong 11ml axetonitril, và 135mg (0,56mmol) 3-bromo-5-(clometyl)pyridin hydroclorua được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong

khoảng thời gian 5 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 102mg (38% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,05$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 477$ và 479 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 30A

5-(4-Clophenyl)-2-[(5-clo-2-thienyl)metyl]-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

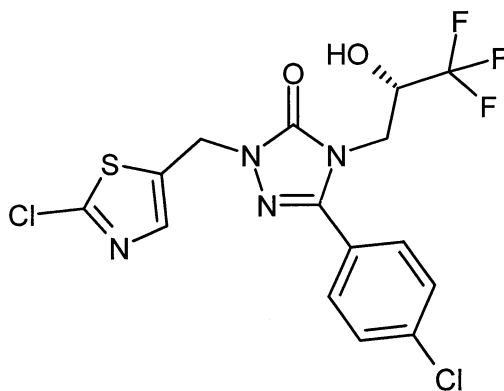


119mg (0,39mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 107mg (0,77mmol) kali cacbonat được hòa tan trong 5ml axetonitril, và 65mg (0,39mmol) 2-clo-5-(clometyl)thiophen được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 10ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1 → 8:1 → 5:1 → 1:1). Bước này tạo ra 114mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,20$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 438$ và 440 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 31A

5-(4-Clophenyl)-2-[(2-clo-1,3-thiazol-5-yl)metyl]-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

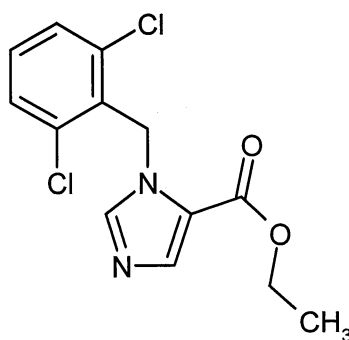


500mg (1,63mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 449mg (3,25mmol) kali cacbonat được hòa tan trong 4ml axetonitril, và 287mg (1,71mmol) 2-clo-5-(clometyl)-1,3-thiazol được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Sau khi làm mát tới RT, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 10ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 7:1, sau đó là 1:1). Bước này tạo ra 619mg (87% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,24$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 439$ và $441 (M+H)^+$.

Ví dụ 32A

Etyl 1-(2,6-diclobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat



258mg (1,84mmol) etyl 1H-imidazol-4-carboxylat cùng với 486mg (2,03mmol) 2,6-diclobenzyl bromua được hòa tan trong 7ml DMF, và 720mg (2,21mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat và loại bỏ khỏi dung môi trên thiết bị bay hơi kiểu quay. Sản phẩm

thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 220mg (40% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,03$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 299$ và 301 ($M+H$)⁺

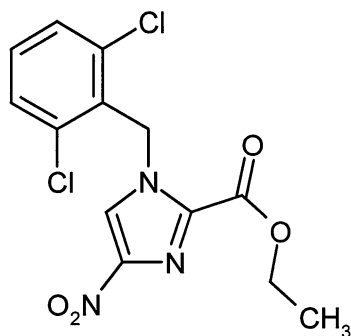
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,68 (d, 2H).

Phân đoạn tiếp theo tạo ra 110 mg (20% theo lý thuyết) chất đồng phân vị trí etyl 1-(2,6-diclobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylat:

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,12$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 299$ và 301 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 33A

Etyl 1-(2,6-diclobenzyl)-4-nitro-1H-imidazol-2-carboxylat



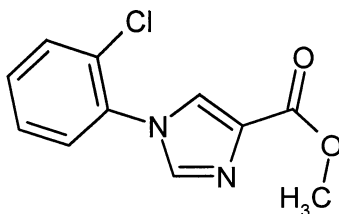
1000mg (5,4mmol) etyl 4-nitro-1H-imidazol-2-carboxylat cùng với 1426mg (5,94mmol) 2,6-diclobenzyl bromua được hòa tan trong 37ml DMF, và 2112mg (6,48mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung vào 100ml nước đá. Sản phẩm đã kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn màu be được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 1500mg (81% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 2,05$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 344$ và 346 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (t, 3H), 4,41 (q, 2H), 5,96 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ví dụ 34A

Metyl 1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-4-carboxylat



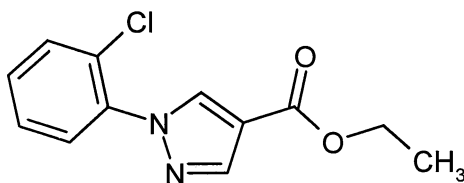
200mg (1,59mmol) metyl 1H-imidazol-4-carboxylat, 496mg (3,17mmol) axit 2-clophenylboronic, 100mg rây phân tử 3Å và 432mg (2,28mmol) đồng (II) axetat đầu tiên được nạp trong 2ml diclometan, và 256μl (3,17mmol) pyridin được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua một chút kieselguhr, bã lọc được rửa qua với khoảng 15ml etyl axetat và các dịch lọc kết hợp được rửa bằng 5ml nước. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 3:1 → 1:1 → 1:3). Bước này tạo ra 55mg (13% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,90$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 237$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,79$ (s, 3H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ví dụ 35A

Etyl 1-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

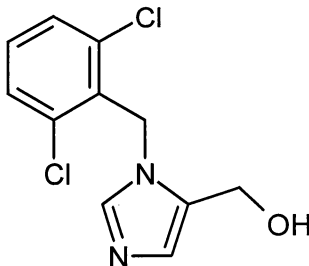


400 mg (2,85 mmol) etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat, 893 mg (5,71 mmol) axit 2-clophenylboronic, 100 mg rây phân tử 3Å và 778 mg (4,28 mmol) đồng(II) axetat band đầu được nạp trong 2ml diclometan, và 461 μl (5,71 mmol) pyridin được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua một chút kieselguhr, bã lọc được rửa nhẹ với khoảng 10ml diclometan và các dịch lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó là 5:1). Bước này tạo ra 71mg (10% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 251$ (M+H)⁺.

Ví dụ 36A

[1-(2,6-Diclobenzyl)-1H-imidazol-5-yl]metanol

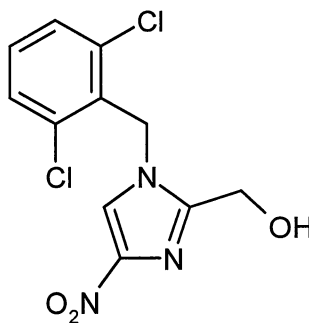


220mg (0,74mmol) hợp chất từ Ví dụ 32A được hòa tan trong 3ml THF, và 0,74ml (0,74mmol) dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 5ml dung dịch kali natri tartrat bão hòa được bổ sung vào với sự làm mát bằng đá. Hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml etyl axetat và chất rắn kết tủa được lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 188mg (99% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,51$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 257$ và 259 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 37A

[1-(2,6-Diclobenzyl)-4-nitro-1H-imidazol-2-yl]metanol

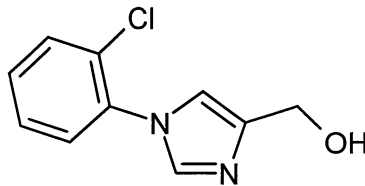


1200mg (3,5mmol) hợp chất từ Ví dụ 33A cùng với 15mg (0,35mmol) lithi clorua được hòa tan trong 53ml 1,2-dimetoxyetan, và 198mg (5,23mmol) natri borohydrua được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 25ml dung dịch kali natri tartrat bão hòa được bổ sung vào với sự làm mát bằng đá và hỗn hợp được chiết với 50ml etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: etyl axetat/xyclohexan 1:1). Bước này tạo ra 800mg (76% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,82$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 302$ và 304 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 38A

[1-(2-Chlophenyl)-1H-imidazol-4-yl]metanol

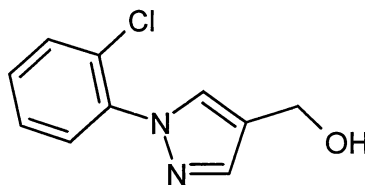


50mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 34A được hòa tan trong 1ml THF, và 222 μ l (0,22mmol) dung dịch 1N của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Qua khoảng thời gian một giờ, hỗn hợp sau đó được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Để tinh chế, 2ml nước và 5ml dung dịch kali natri tartrat bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra 34mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 73%.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 0,34 phút; MS [ESIpos]: m/z = 209 (M+H)⁺.

Ví dụ 39A

[1-(2-Chlophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol

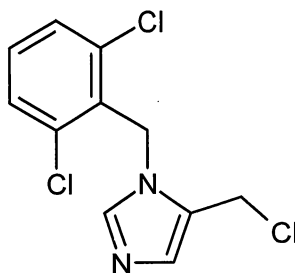


80mg (0,32mmol) hợp chất từ Ví dụ 35A được hòa tan trong 2ml THF, và 335 μ l (0,34mmol) dung dịch 1N của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Qua khoảng thời gian một giờ, hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Để tinh chế, 2ml nước và 5ml dung dịch kali natri tartrat bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra 61mg (83% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 91%.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 0,76 phút; MS [ESIpos]: m/z = 209 (M+H)⁺.

Ví dụ 40A

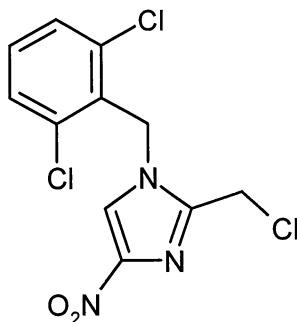
5-(Clometyl)-1-(2,6-diclobenzyl)-1H-imidazol



45mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 36A cùng với 27mg (0,26mmol) triethylamin được hòa tan trong 1ml toluen, và 25mg (0,21mmol) thionyl clorua được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Dưới áp suất giảm, hỗn hợp phản ứng được loại bỏ tất cả các thành phần dễ bay hơi. Bước này tạo ra 48mg (99% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 41A

2-(Clometyl)-1-(2,6-diclobenzyl)-4-nitro-1H-imidazol



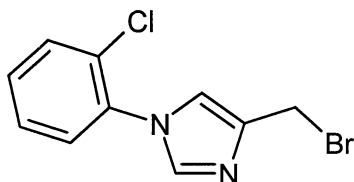
210mg (0,70mmol) hợp chất từ Ví dụ 37A được hòa tan trong 10ml diclometan, và 145μl (1,04mmol) triethylamin và 61μl (0,83mmol) thionyl clorua được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 24 giờ. Thêm 200μl (2,72mmol) thionyl clorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 15 phút. Dưới áp suất giảm, hỗn hợp phản ứng được loại bỏ tất cả thành phần dễ bay hơi. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 88%, 200mg (80% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà được cho phản ứng không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,16$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 320$ và 322 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,03$ (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 1H).

Ví dụ 42A

4-(Bromometyl)-1-(2-clophenyl)-1H-imidazol

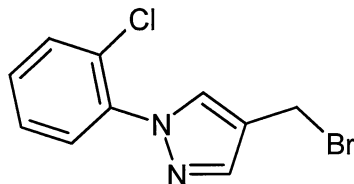


48mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 38A và 63mg (0,24mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 1,6ml THF, và 80mg (0,24mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr, bã lọc được rửa qua với etyl axetat và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 5:1, sau đó là 1:1). Bước này tạo ra 17mg (39% theo lý thuyết) hợp chất đích mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,34$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺.

Ví dụ 43A

4-(Bromometyl)-1-(2-clophenyl)-1H-pyrazol

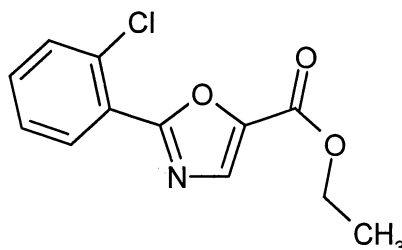


61mg (0,27mmol) hợp chất từ Ví dụ 39A và 105mg (0,40mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 1,6ml THF, và 132mg (0,40mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào tạo nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr, bã lọc được súc với etyl axetat và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó là 5:1). Bước này tạo ra 30 mg (42% theo lý thuyết) hợp chất đích mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,67$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺.

Ví dụ 44A

Etyl 2-(2-clophenyl)-1,3-oxazol-5-carboxylat

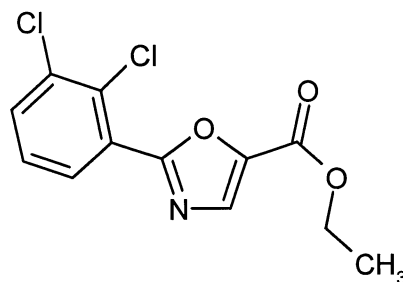


Trong môi trường khí argon, 300mg (1,71mmol) etyl 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxylat cùng với 422mg (2,56mmol) axit 2-clophenylboronic được hòa tan trong 7ml toluen, và 67mg (0,17mmol) 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino) biphenyl, 78mg (0,085mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi và 725mg (3,42mmol) kali phosphat được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C và khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng 20ml etyl axetat và 20ml nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 217mg (50% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 252$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 45A

Etyl 2-(2,3-diclophenyl)-1,3-oxazol-5-carboxylat

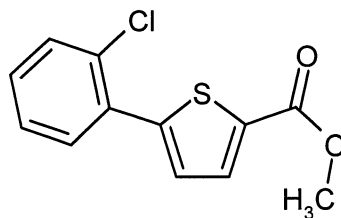


300mg (1,71mmol) etyl 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxylat được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Bước này tạo ra 174mg (31% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 87%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,19$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 286$ và 288 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 46A

Metyl 5-(2-clophenyl)thiophen-2-carboxylat



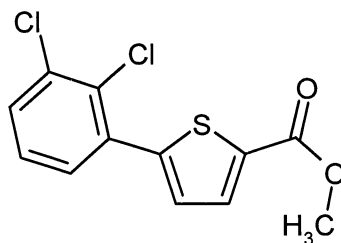
Trong môi trường khí argon, 310mg (1,40mmol) methyl 5-bromothiophen-2-carboxylat cùng với 328mg (2,10mmol) axit 2-clophenylboronic được hòa tan trong 10ml dioxan, và 81mg (0,07mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C, 1,4ml (2,80mmol) dung dịch natri cacbonat trong nước 2M được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng 20ml etyl axetat và 20ml nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 15:1, sau đó 10:1). Bước này tạo ra 289mg (61% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 75%.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,58$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 253$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ví dụ 47A

Methyl 5-(2,3-diclophenyl)thiophen-2-carboxylat

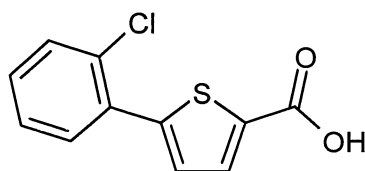


300mg (1,36mmol) methyl 5-bromothiophen-2-carboxylat được cho phản ứng tương tự như quy trình Ví dụ 46A. Bước này tạo ra 273mg (58% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 83%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 287$ (M+H)⁺.

Ví dụ 48A

Axit 5-(2-Clophenyl)thiophen-2-carboxylic

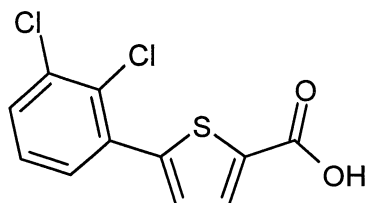


289mg (1,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 46A được hòa tan trong 2ml THF/metanol (1:1), và 1,14ml (2,29mmol) dung dịch natri hydroxit trong nước 2M được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn được thấm hút trong 5ml nước và rửa bằng 5ml etyl axetat. Pha nước được axit hóa với axit clohydric 1N và chiết hai lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 91%, 218mg (73% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,16$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 239$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 49A

Axit 5-(2,3-diclophenyl)thiophen-2-carboxylic

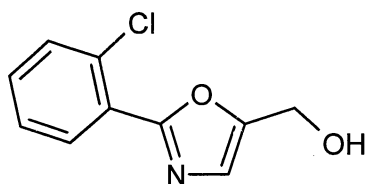


273mg (0,79mmol) hợp chất từ Ví dụ 47A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 48A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 92%, 228mg (97% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,07$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 271$ và 273 ($M-H$)⁻.

Ví dụ 50A

[2-(2-Clophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]metanol

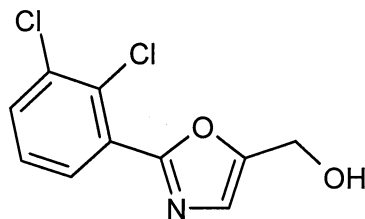


217mg (0,86mmol) hợp chất từ Ví dụ 44A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 39A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 89%, 181mg (89% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,75$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 210 (M+H)^+$.

Ví dụ 51A

[2-(2,3-Diclophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]metanol

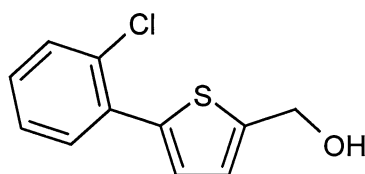


186mg (0,65mmol) hợp chất từ Ví dụ 45A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 39A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 86%, 89mg (48% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,87$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 244$ và $246 (M+H)^+$.

Ví dụ 52A

[5-(2-Clophenyl)-2-thienyl]metanol



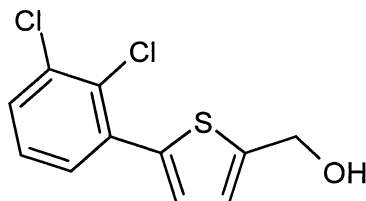
350mg (1,47mmol) hợp chất từ Ví dụ 48A được hòa tan trong 5ml THF, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 0°C và 0,20ml (1,47mmol) triethylamin và 0,21ml (1,61mmol) isobutyl cloformat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc qua Seitz frit vào bình được làm mát tới nhiệt độ 0°C , và cạn được súc qua khoảng 2ml THF. Với sự khuấy mạch, dịch lọc thu được sau đó được bổ sung vào dung dịch, làm mát tới nhiệt độ 0°C , 166mg (4,40mmol) natri borohydrua trong 2ml nước. Sau 1 giờ, 5ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp mỗi lần với 5ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô qua natri sulfat, hỗn hợp được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó 5:1). Bước này tạo ra 252mg (63% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục với độ tinh khiết 83%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,12$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 206 (M-H_2O+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,66 (d, 2H), 5,54 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H).

Ví dụ 53A

[5-(2,3-Diclophenyl)-2-thienyl]metanol



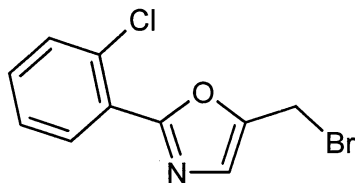
268mg (0,98mmol) hợp chất từ Ví dụ 49A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 52A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 87%, 184 mg (63% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,10 phút; MS [ESIpos]: m/z = 241 và 243 ($\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,67 (d, 2H), 5,58 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H).

Ví dụ 54A

5-(Bromometyl)-2-(2-clophenyl)-1,3-oxazol

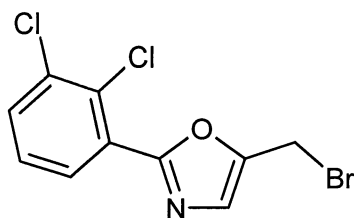


181mg (0,77mmol) hợp chất từ Ví dụ 50A và 242mg (0,92mmol) triphenyl-phosphin được hòa tan trong 4ml THF, và 306mg (0,92mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ RT. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr, bã lọc được rửa bằng etyl axetat và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 112mg (42% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 80% mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,09 phút; MS [ESIpos]: m/z = 272 và 274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 55A

5-(Bromometyl)-2-(2,3-diclophenyl)-1,3-oxazol

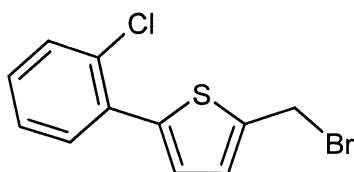


89mg (0,31mmol) hợp chất từ Ví dụ 51A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 54A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 87%, 50mg (52% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 308$ (M+H)⁺.

Ví dụ 56A

2-(Bromometyl)-5-(2-clophenyl)thiophen

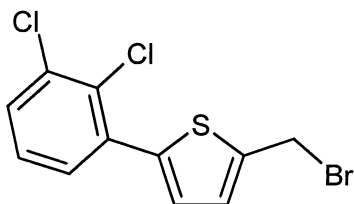


200mg (0,74mmol) hợp chất từ Ví dụ 52A và 291mg (1,11mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 8ml THF, và 367mg (1,11mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr, bã lọc được súc qua etyl axetat và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1, sau đó là 5:1). Bước này tạo ra 113mg sản phẩm đích bị nhiễm bẩn (32% tinh khiết, 17% theo lý thuyết) mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,37$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 207$ (M-HBr)⁺.

Ví dụ 57A

2-(Bromometyl)-5-(2,3-diclophenyl)thiophen

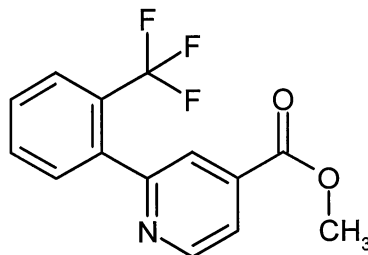


89mg (0,31mmol) hợp chất từ Ví dụ 53A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 56A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 86%, 70 mg (30% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 241$ và 243 (M-HBr)⁺.

Ví dụ 58A

Metyl 2-[2-(triflometyl)phenyl]isonicotinat

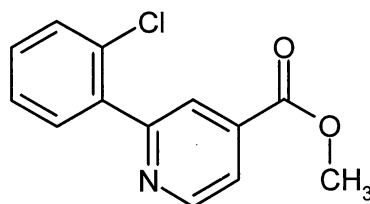


Trong môi trường khí argon, 500mg (2,31mmol) metyl 2-bromoisonicotinat và 694mg (3,47mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic được hòa tan trong 10ml toluen. 106mg (0,12mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 91mg (0,23mmol) tri-tert-butylphosphin và 982mg (4,63mmol) kali phosphat sau đó được bổ sung vào, và trong môi trường khí argon hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng ở nhiệt độ trong phòng bằng 15ml etyl axetat và 15ml nước, Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20:1, sau đó 10:1). Bước này tạo ra 498mg (59% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 77%. Đoạn sản phẩm thứ hai có độ tinh khiết thấp hơn được tiếp tục được tinh chế theo phương pháp 19. Bước này tạo ra thêm 54mg (8% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 282$ (M+H)⁺.

Ví dụ 59A

Metyl 2-(2-clophenyl)isonicotinat

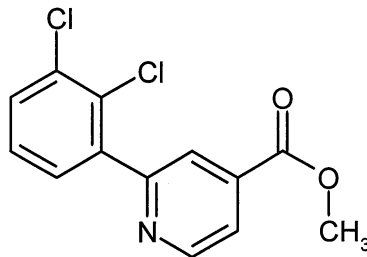


500mg (2,31mmol) metyl 2-bromoisonicotinat và 597mg (3,47mmol) axit 2-clophenylboronic được cho phản ứng với nhau tương tự như quy trình của Ví dụ 58A. Bước này tạo ra 323 mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 248$ (M+H)⁺.

Ví dụ 60A

Metyl 2-(2,3-diclophenyl)isonicotinat

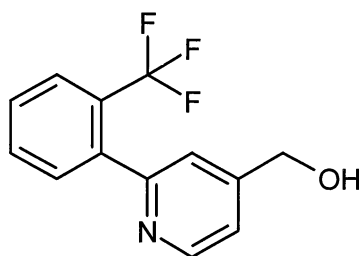


Trong môi trường khí argon, 250mg (1,16mmol) metyl 2-bromoisonicotinat và 331mg (1,74mmol) axit 2,3-diclophenylboronic được hòa tan trong 5ml toluen. 53mg (0,06mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 46mg (0,12mmol) 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl và 491mg (2,31mmol) kali phosphat sau đó được bổ sung vào, và trong môi trường khí argon hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng tại RT bằng 15ml etyl axetat và 15ml nước, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 138mg (42% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 87%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 282$ và 284 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 61A

{2-[2-(Triflometyl)phenyl]pyridin-4-yl}metanol



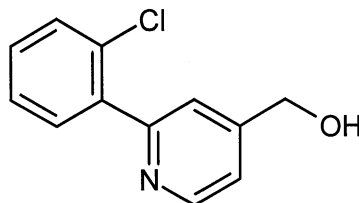
432mg (1,54mmol) hợp chất từ Ví dụ 58A được hòa tan trong 10ml THF, và 1,08ml (1,08mmol) của dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Để tinh chế, 4ml dung dịch natri kali tartrat bão hòa được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 10ml dung dịch natri kali tartrat bão hòa, làm

khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra 497mg (>100% theo lý thuyết) hợp chất đích mà tiếp tục được cho phản ứng mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 1,40$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 254$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 62A

[2-(2-Clophenyl)pyridin-4-yl]metanol

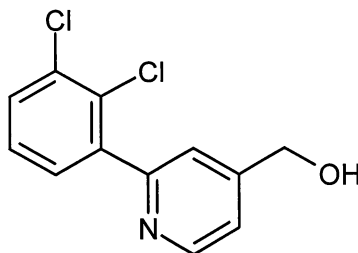


323mg (1,24mmol) hợp chất từ Ví dụ 59A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 61A. Bước này tạo ra 303mg (>100% theo lý thuyết) hợp chất đích mà tiếp tục được cho phản ứng mà không cần tinh chế thêm.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,61$ (d, 2H), 5,47 (t, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H), 8,61 (d, 1H).

Ví dụ 63A

[2-(2,3-Diclophenyl)pyridin-4-yl]metanol

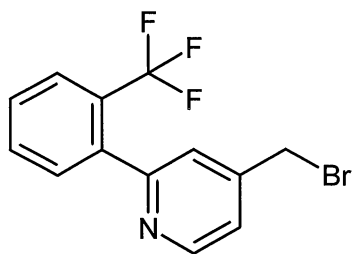


138mg (0,49mmol) hợp chất từ Ví dụ 60A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 61A. Bước này tạo ra 132mg (90% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 84% mà tiếp tục được cho phản ứng mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 0,78$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 254$ và 256 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 64A

4-(Bromometyl)-2-[2-(triflometyl)phenyl]pyridin

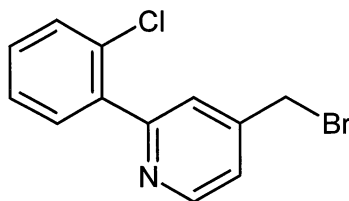


495mg (1,96mmol) hợp chất từ Ví dụ 61A và 615mg (2,35mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 15ml THF, và 778mg (2,35mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: đầu tiên xyclohexan/etyl axetat 70:30, sau đó etyl axetat). Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 90%, 149mg (22% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,23$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 318$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 65A

4-(Bromometyl)-2-(2-clophenyl)pyridin

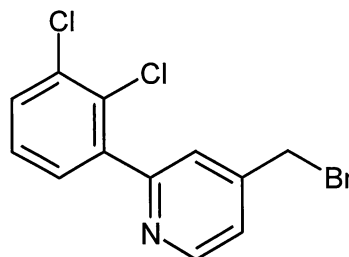


294mg (1,34mmol) hợp chất từ Ví dụ 62A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 64A. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 89%, 242 mg (57% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 282$ và 284 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 66A

4-(Bromometyl)-2-(2,3-diclophenyl)pyridin

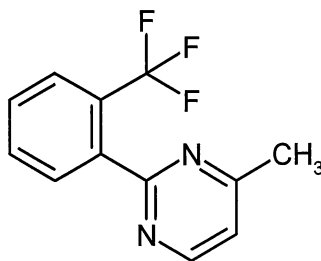


131mg (0,52mmol) hợp chất từ Ví dụ 63A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 54A. Bước này tạo ra 81mg (50% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 316, 318$ và 320 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 67A

4-Metyl-2-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin

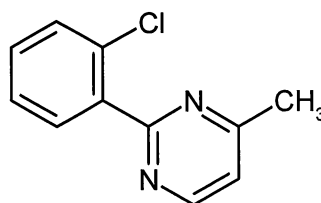


Trong môi trường khí argon, 250mg (1,95mmol) 2-clo-4-metylpyrimidin và 583mg (2,92mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic được hòa tan trong 8ml toluen. 89mg (0,10mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 77mg (0,19mmol) 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylaminobiphenyl và 826mg (3,89mmol) kali phosphat sau đó được bổ sung vào, và trong môi trường khí argon hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng ở nhiệt độ trong phòng với 15ml etyl axetat và 15ml nước, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần nữa mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 9:1, sau đó 4:1). Bước này tạo ra 249mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 87%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,02$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 239$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 68A

2-(2-Clophenyl)-4-metylpyrimidin

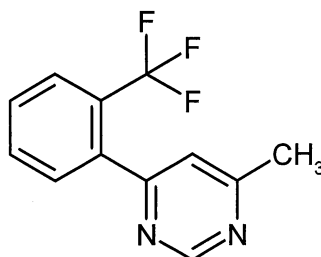


250mg (1,95mmol) 2-clo-4-methylpyrimidin được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Bước này tạo ra 202mg (34% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 66%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,90$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 205$ (M+H)⁺.

Ví dụ 69A

4-Metyl-6-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin

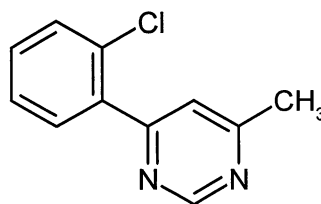


250mg (1,95mmol) 4-clo-6-methylpyrimidin được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Bước này tạo ra 332mg (70% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,04$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 239$ (M+H)⁺.

Ví dụ 70A

4-Metyl-6-[2-clophenyl]pyrimidin

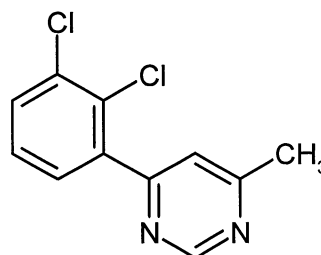


250mg (1,95mmol) 4-clo-6-methylpyrimidin được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Bước này tạo ra 191mg (43% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,99$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 205$ (M+H)⁺.

Ví dụ 71A

4-(2,3-Diclophenyl)-6-methylpyrimidin

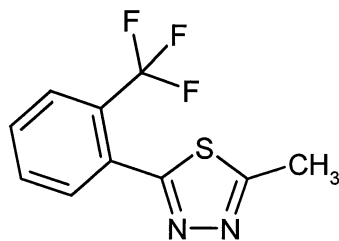


250mg (1,95mmol) 4-clo-6-methylpyrimidin được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Bước này tạo ra 185mg (40% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 1,93$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 239$ và $241 (M+H)^+$.

Ví dụ 72A

2-Metyl-5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol

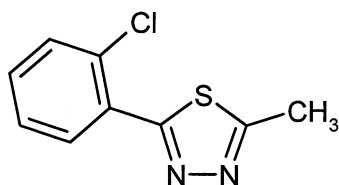


500mg (1,95mmol) 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Bước này tạo ra 331mg (36% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 75%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,93$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 245 (M+H)^+$.

Ví dụ 73A

2-(2-Clophenyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol



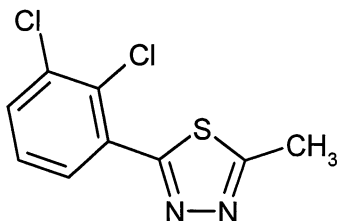
315mg (1,76mmol) 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Bước này tạo ra 155mg (36% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,92$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 211 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,82$ (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

Ví dụ 74A

2-(2,3-Diclophenyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol

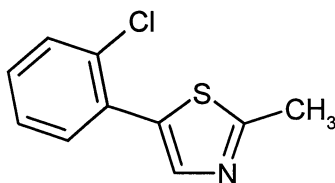


310mg (1,73mmol) 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Bước này tạo ra 91mg (21% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 2,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 245$ và 247 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 75A

5-(2-Clophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol

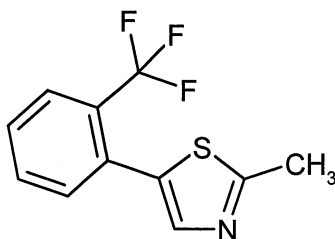


756mg (2,92mmol) 5-bromo-2-metyl-1,3-thiazol hydrobromua được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 67A. Trong phản ứng này, 2,49g (11,68mmol) kali phosphat được sử dụng làm bazơ. Bước này tạo ra 181mg (30% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 210$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 76A

2-Metyl-5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol

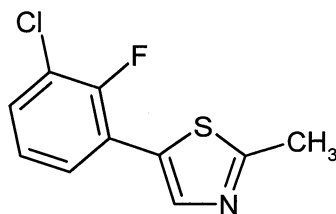


430mg (1,66mmol) 5-bromo-2-metyl-1,3-thiazol hydrobromua được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Trong phản ứng này, 1,41g (6,64mmol) kali phosphat được sử dụng làm bazơ. Bước này tạo ra 52mg (13% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 244$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 77A

5-(3-Clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-thiazol

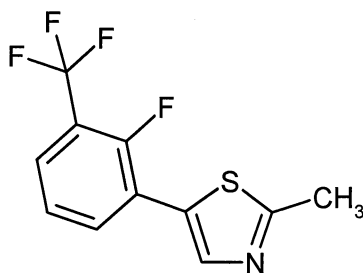


586mg (2,26mmol) 5-bromo-2-metyl-1,3-thiazol hydrobromua được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Trong phản ứng này, 1,92g (9,05mmol) kali phosphat được sử dụng làm bazơ. Bước này tạo ra 147mg (29% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,27$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 228$ (M+H)⁺.

Ví dụ 78A

5-[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]-2-metyl-1,3-thiazol

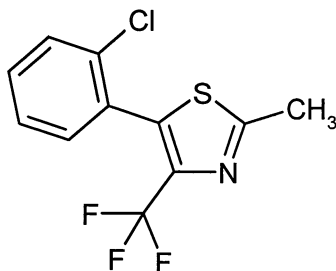


350mg (1,35mmol) 5-bromo-2-metyl-1,3-thiazol hydrobromua được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Trong phản ứng này, 1,15g (5,41mmol) kali phosphat được sử dụng làm bazơ. Thời gian phản ứng là 2 giờ. Bước này tạo ra 89mg (25% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,12$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 262$ (M+H)⁺.

Ví dụ 79A

5-(2-Chlophenyl)-2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol



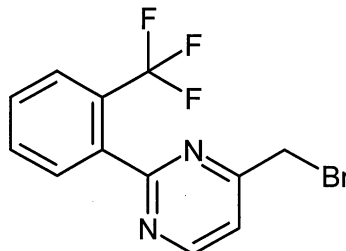
635mg (1,94mmol) 5-bromo-2-metyl-4-(triflometyl)-1,3-thiazol hydrobromua được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 44A. Trong phản ứng này, 1,15g

(5,41mmol) kali phosphat được sử dụng làm bazơ. Bước này tạo ra 142 mg (26% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,34$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 278$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 80A

4-(Bromometyl)-2-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin

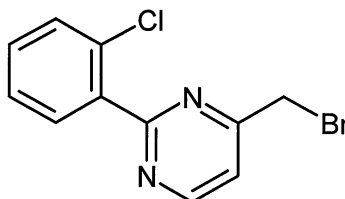


247mg (1,04mmol) hợp chất từ Ví dụ 67A cùng với 185mg (1,04mmol) N-bromosuccinimide và 17mg (0,10mmol) 2,2'-azobis-2-methylpropanenitril trong 3ml cacbon tetrachlorua được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 18 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và 10ml diclometan được bổ sung vào. Hỗn hợp được rửa bằng 5ml nước, và pha nước được chiết lại hai lần mỗi lần với 5ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được làm khô nhanh trong môi trường chân không cao và tiếp tục được cho phản ứng không tinh thêm. Bước này tạo ra 303mg sản phẩm mà chứa hợp chất đích với độ tinh khiết 20% (tương ứng với 20% theo lý thuyết). Thành phần chính của sản phẩm thô là nguyên liệu không phản ứng (Ví dụ 67A).

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,02$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 317$ và 319 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 81A

4-(Bromometyl)-2-(2-chlorophenyl)pyrimidin

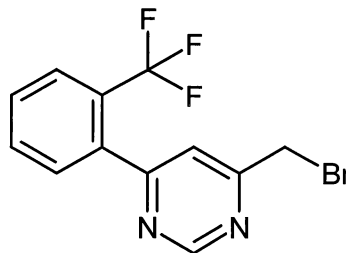


200mg (0,98mmol) hợp chất từ Ví dụ 68A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 80A. Bước này tạo ra 259mg (19% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết khoảng 20%. Thành phần chính của sản phẩm thô là nguyên liệu không phản ứng (Ví dụ 68A).

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,00$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 283$ và 285 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 82A

4-(Bromometyl)-6-[2-(triflometyl)phenyl]pyrimidin

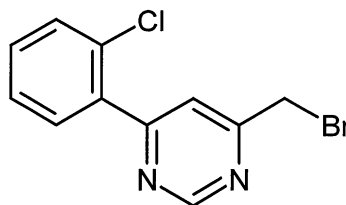


332mg (1,39mmol) hợp chất từ Ví dụ 69A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 80A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 37mg (8% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,19$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 317$ và 319 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 83A

4-(Bromometyl)-6-[2-clophenyl]pyrimidin

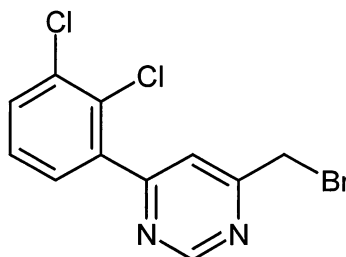


191mg (0,93mmol) hợp chất từ Ví dụ 70A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 80A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 27mg (10% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 283$ và 285 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 84A

4-(Bromometyl)-6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin

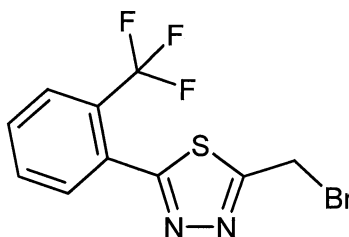


185mg (0,93mmol) hợp chất từ Ví dụ 71A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 80A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 23mg (9% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 2,32$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 317, 319$ và 321 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 85A

2-(Bromometyl)-5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol

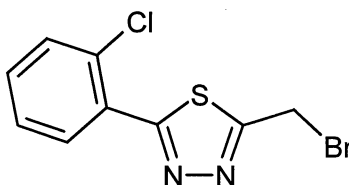


172mg (0,70mmol) hợp chất từ Ví dụ 72A cùng với 251mg (1,41mmol) N-bromosuccinimit và 12mg (0,07mmol) 2,2'-azobis-2-metylpropanenitril trong 5ml cacbon tetraclorea được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 8 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và 10ml diclometan được bổ sung vào. Hỗn hợp được rửa bằng 5ml nước, và pha nước được chiết lại hai lần mỗi lần với 5ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 33mg (15% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,05$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 323$ và 325 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 86A

2-(Bromometyl)-5-(2-clophenyl)-1,3,4-thiadiazol

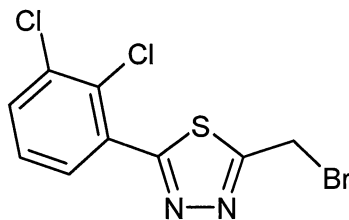


185mg (0,88mmol) hợp chất từ Ví dụ 73A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 85A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 31mg (12% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 2,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 289$ và 291 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 87A

2-(Bromometyl)-5-(2,3-diclophenyl)-1,3,4-thiadiazol

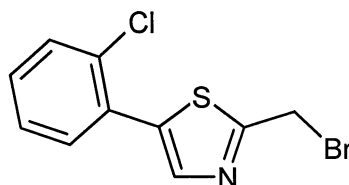


91mg (0,37mmol) hợp chất từ Ví dụ 74A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 85A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 38mg (32% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 323, 325$ và $327 (M+H)^+$.

Ví dụ 88A

2-(Bromometyl)-5-(2-clophenyl)-1,3-thiazol

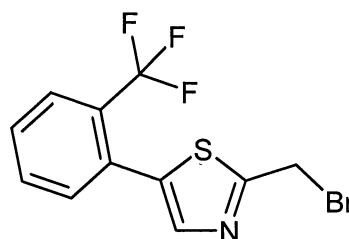


180mg (0,86mmol) hợp chất từ Ví dụ 75A cùng với 229mg (1,29mmol) N-bromosuccinimide và 14mg (0,09mmol) 2,2'-azobis-2-methylpropanenitril trong 5ml cacbon tetrachlorua được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 8 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và 10ml diclometan được bổ sung vào. Hỗn hợp được rửa bằng 5ml nước, và pha nước được chiết lại hai lần mỗi lần với 5ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 66 mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,42$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 288$ và $290 (M+H)^+$.

Ví dụ 89A

2-(Bromometyl)-5-[2-(triflormetyl)phenyl]-1,3-thiazol

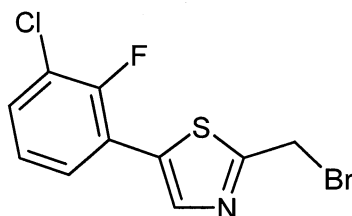


110mg (0,45mmol) hợp chất từ Ví dụ 76A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 88A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 40mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,17$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 322$ và 324 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 90A

2-(Bromometyl)-5-(3-clo-2-flophenyl)-1,3-thiazol

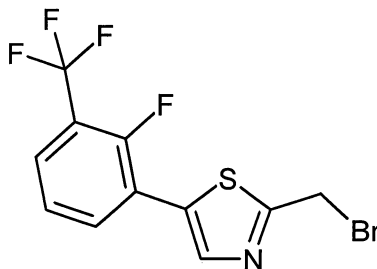


142mg (0,62mmol) hợp chất từ Ví dụ 77A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 88A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 70mg (37% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 306$ và 308 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 91A

2-(Bromometyl)-5-[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol

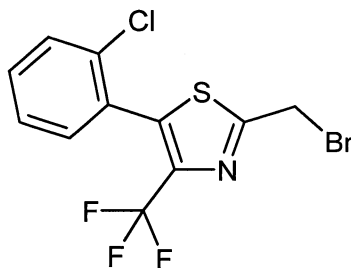


120mg (0,46mmol) hợp chất từ Ví dụ 78A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 88A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 60mg (38% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,20$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 340$ và 342 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 92A

2-(Bromometyl)-5-(2-clophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol

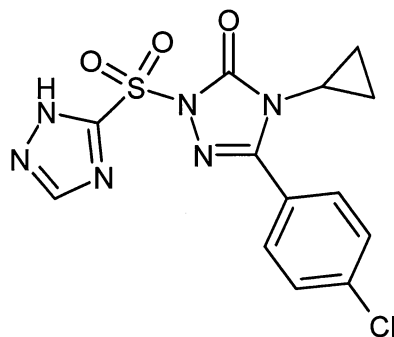


140mg (0,50mmol) hợp chất từ Ví dụ 79A được cho phản ứng tương tự như quy trình của Ví dụ 88A. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 49mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,27$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 356$ và 358 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 93A

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-(1H-1,2,4-triazol-5-ylsulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

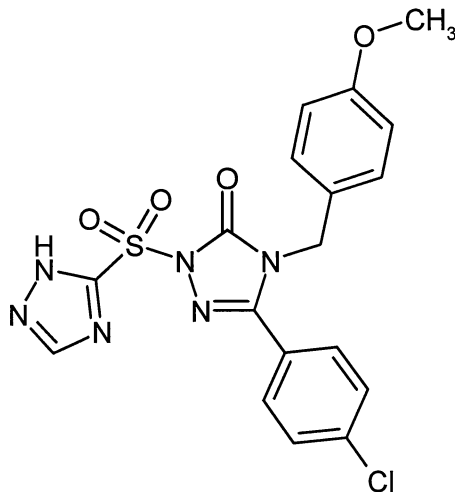


300mg (1,27mmol) 5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 36A] được hòa tan trong 10ml THF, và 143mg (1,27mmol) kali tert-butoxit được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C . Qua khoảng thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian thêm 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát thêm một lần nữa xuống nhiệt độ -78°C , và 213mg (1,27mmol) 1H-1,2,4-triazol-5-sulfonyl clorua, hòa tan trong 5ml THF, được bổ sung vào. Qua khoảng thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian thêm 20 giờ. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 136 mg (29% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,91$ phút; $m/z = 367$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 94A

5-(4-Clophenyl)-4-(4-metoxybenzyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-5-ylsulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

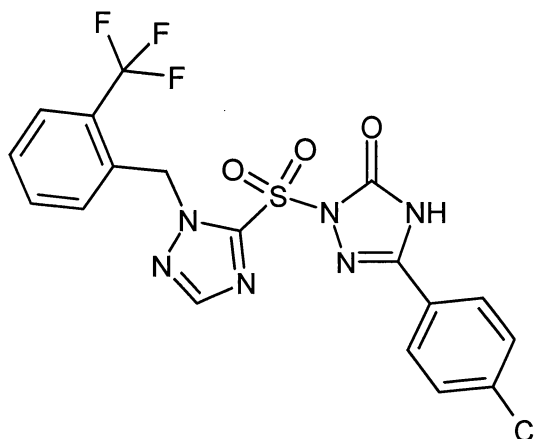


529mg (1,68mmol) 5-(4-clophenyl)-4-(4-metoxybenzyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 55A] được hòa tan trong 10ml axetonitril, và 1,09g (3,35mmol) xesi cacbonat và 281mg (1,68mmol) 1H-1,2,4-triazol-5-sulfonyl clorua, hòa tan trong 5ml axetonitril, được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 90 phút. Để tinh chế, 10g silica gel được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô, hấp phụ trên silicagel, được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: đầu tiên ethyl axetat, sau đó diclometan/metanol 90:10 → 80:20). Bước này tạo ra 268 mg (32% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,21$ phút; $m/z = 447$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 95A

5-(4-Clophenyl)-2-({1-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}sulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



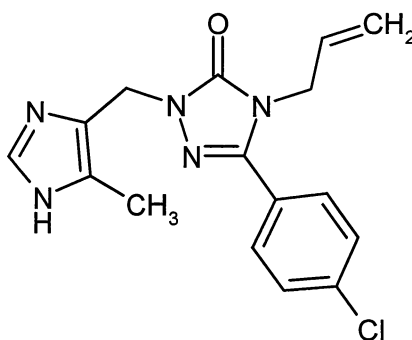
230mg (0,38mmol) hợp chất từ Ví dụ 116 được hòa tan trong 5ml axetonitril, và 417mg (0,76mmol) amoni xeri(IV) nitrat, hòa tan trong 5ml nước, được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được thấm hút trong 15ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: diclometan/metanol 99:1 → 90:10). Bước này tạo ra 130mg (70% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,22$ phút; $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,59$ (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

Ví dụ 96A

4-Allyl-5-(4-clophenyl)-2-[(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



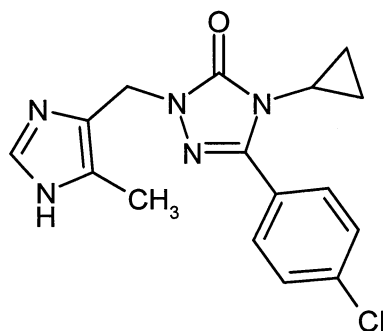
100mg (0,89mmol) 4-hydroxymetyl-5-metyl-1H-imidazol, 252mg (1,07mmol) hợp chất từ Ví dụ 12A và 370mg (2,68mmol) kali cacbonat được hòa tan trong 4,5ml DMF và 4,5ml nước, và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong khoảng thời gian 75 phút. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, Để tinh chế, hỗn

hợp được làm loãng bằng 10ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: đầu tiên là xyclohexan/etyl axetat 1:1, sau đó là diclometan/metanol 10:1). Bước này tạo ra 153mg (52% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 73%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 0,82$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 330$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 97A

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

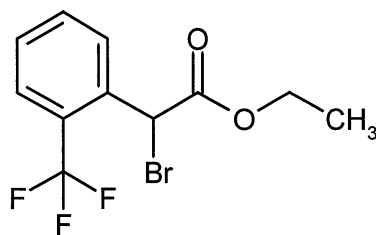


Tương tự như hợp chất trong Ví dụ 96A, 181mg (1,62mmol) 4-hydroxymetyl-5-metyl-1H-imidazol, 381mg (1,62mmol) 5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 36A] và 670mg (4,85mmol) kali cacbonat được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 180mg (47% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 76%.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 0,82$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 330$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 98A

Etyl bromo[2-(triflometyl)phenyl]axetat



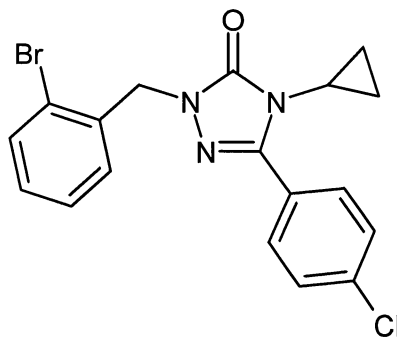
585mg (3,89mmol) natri bromat đầu tiên được nạp trong 2ml nước, và 300mg (1,29 mmol) etyl 2-(triflometyl)phenylaxetat, hòa tan trong 2,5ml etyl axetat, được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 403mg (3,89mmol) natri bisulfit trong 3,8ml nước sau đó được bổ sung dần vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong khoảng thời gian 18 giờ. 5ml dung dịch natri dithionit nồng độ 10% trong nước sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa trong mỗi trường hợp một lần với 5ml dung dịch natri dithionit nồng độ 10% và 5ml dung dịch natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 20:1, sau đó 10:1). Bước này tạo ra 186mg hỗn hợp bao gồm hợp chất nêu ở đề mục và nguyên liệu etyl 2-(triflometyl)phenylaxetat (tỷ lệ 16:84 theo GC/MS [Phương pháp 20]). Hỗn hợp này được cho phản ứng thêm một lần nữa với 362mg (2,40mmol) natri bromat và 250mg (2,40mmol) natri bisulfit theo quy trình mô tả trên đây. Các bước tinh chế trung gian tạo ra hỗn hợp gồm 31% hợp chất đề mục và 69% etyl 2-(triflometyl)phenylaxetat, mà tiếp tục được cho phản ứng không cần tinh chế thêm.

GC/MS [Phương pháp 20]: $R_t = 4,28$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 237$ ($M-CO_2C_2H_5$)⁺.

Ví dụ 99A

2-(2-Bromobenzyl)-5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



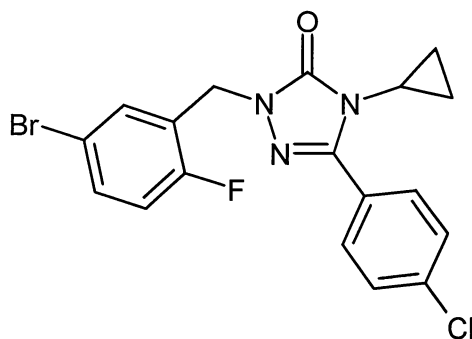
1,04g (4,41mmol) 5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 36A] và 2,16g (6,62mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 35ml axetonitril, và 1,32g (5,30mmol) 2-bromobenzyl bromua được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 18 giờ. Chất rắn kết tủa sau đó được lọc ra và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn còn lại được khuấy trong khoảng 50ml dietyl ete và sau đó được lọc ra và rửa bằng ít dietyl ete. Làm khô dưới áp suất giảm cho ra 1,05g (59% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn màu trắng.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,19$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 404$ và 406 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,58-0,65 (m, 2H), 0,85-0,93 (m, 2H), 3,20 (tt, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 2H).

Ví dụ 100A

2-(5-Bromo-2-flobenzyl)-5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

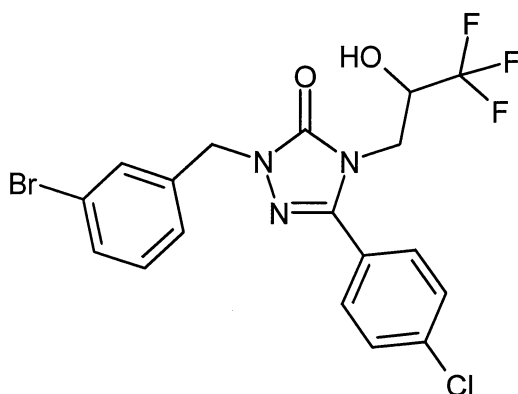


300mg (1,27mmol) 5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 36A] và 622 mg (1,91 mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 5ml axetonitril, và 536mg (1,40mmol) 4-bromo-2-(bromometyl)-1-flobenzen được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 18 giờ. Chất rắn kết tủa sau đó được lọc ra và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm tới thể tích khoảng 1,5ml. Sau khi bổ sung 0,5ml axit clohydric 1N, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 427 mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 71%.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,23 phút; MS [ESIpos]: m/z = 422 và 424 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 101A

2-(3-Bromobenzyl)-5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

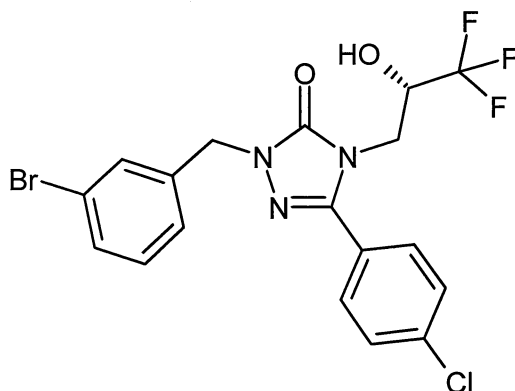


400mg (1,30mmol) hợp chất từ Ví dụ 4A và 635mg (1,95mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 3ml axetonitril, và 357mg (1,43mmol) 3-bromobenzyl bromua được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Sau đó, chất rắn kết tủa được lọc ra, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm tới thể tích khoảng 1,5ml và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 507mg (82% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ và 478 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 102A

2-(3-Bromobenzyl)-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

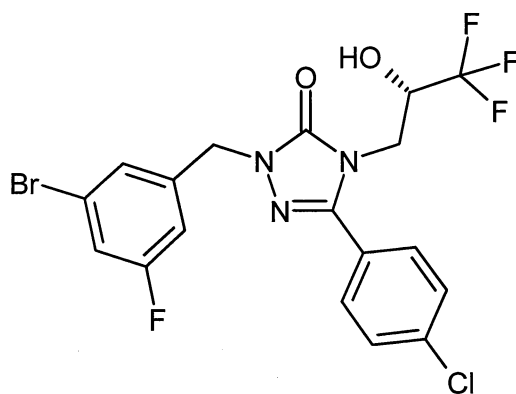


80mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 101A. Bước này tạo ra 95mg (76% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ và 478 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 103A

2-(3-Bromo-5-flobenzyl)-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

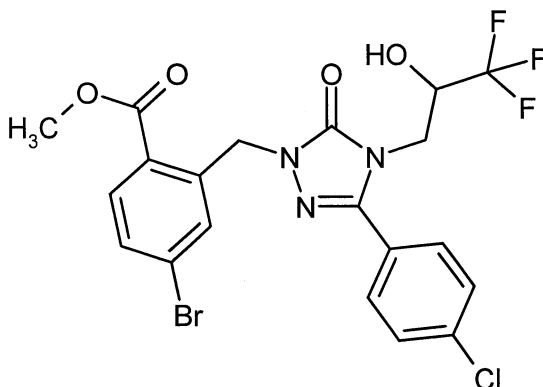


219mg (0,71mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 191mg (0,71mmol) 1-bromo-3-(bromometyl)-5-flobenzen được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 101A. Bước này tạo ra 181mg (51% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,24$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 494$ và $496 (M+H)^+$.

Ví dụ 104A

Metyl 4-bromo-2-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}benzoat



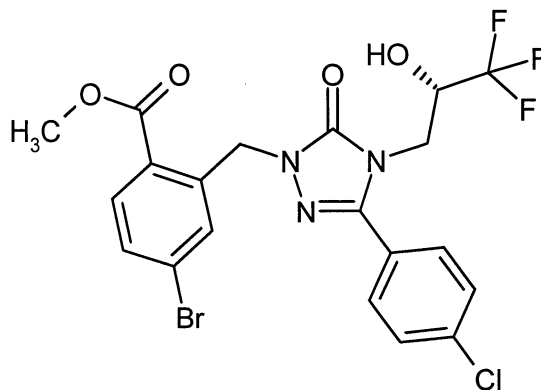
450mg (1,30mmol) hợp chất từ Ví dụ 4A và 715mg (2,19mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 6ml axetonitril, và 708mg (1,61mmol) metyl 4-bromo-2-(bromometyl)benzoat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc ra và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm tới thể tích khoảng 1,5ml. Sau khi bổ sung 1ml axit clohydric 1N, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 545mg (64% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 92%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,24$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ và $536 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,81\text{-}3,90$ (m, 4H), 4,01 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,29-5,40 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,84 (d, 1H).

Ví dụ 105A

Metyl 4-bromo-2-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)benzoat

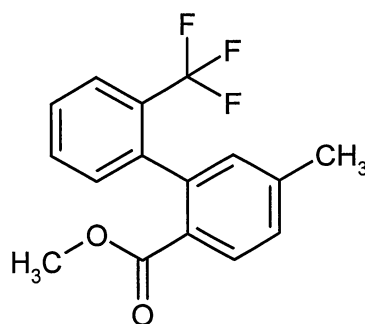


515mg (1,67mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 818mg (2,51mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 10ml axetonitril, và 810mg (1,84mmol) metyl 4-bromo-2-(bromometyl)benzoat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, 15ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 455mg (51% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ và 536 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 106A

Metyl 5-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxylat



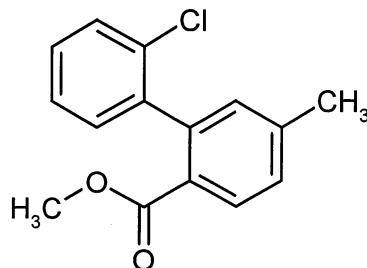
Trong môi trường khí argon, 500mg (2,18mmol) metyl 2-bromo-4-metylbenzoat cùng với 655mg (3,27mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic được hòa tan trong 10ml toluen, và 86mg (0,22mmol) 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl, 100mg (0,11mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi và 927mg (4,37mmol) kali phosphat được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng 20ml etyl axetat và 20ml nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết hai lần mỗi lần

với 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: đầu tiên là xyclohexan/etyl axetat 30:1, sau đó là 20:1). Bước này tạo ra 597mg (86% theo lý thuyết) hợp chất đích.

GC/MS [Phương pháp 20]: $R_t = 5,55$ phút; MS [EIpos]: $m/z = 294$ (M)⁺.

Ví dụ 107A

Metyl 2'-clo-5-metylbiphenyl-2-carboxylat

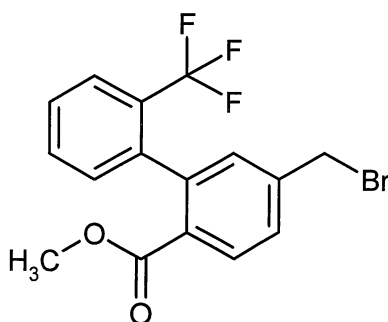


500mg (2,18mmol) metyl 2-bromo-4-metylbenzoat và 512mg (3,27mmol) axit 2-clophenylboronic được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 107A. Bước này tạo ra 275mg (48% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,22$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 261$ (M+H)⁺.

Ví dụ 108A

Metyl 5-(bromometyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxylat

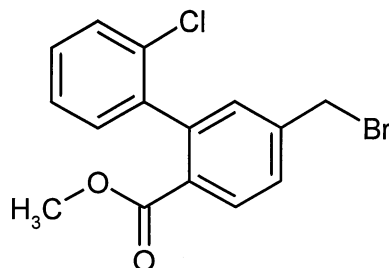


590mg (2,01mmol) hợp chất từ Ví dụ 107A, 357mg (2,01mmol) N-bromosuccinimit và 33mg (0,20mmol) 2,2'-azobis-2-metylpropanenitril trong 8ml cacbon tetraclorea được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml diclometan và rửa bằng 10ml nước. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 346mg (30% theo lý thuyết) hợp chất đích với độ tinh khiết 64% mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,27$ phút; MS [DCI]: $m/z = 390$ và 392 ($M+NH_4$)⁺.

Ví dụ 109A

Metyl 5-(bromometyl)-2'-clobiphenyl-2-carboxylat

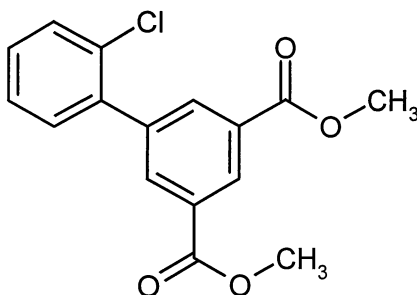


270mg (1,04mmol) hợp chất từ Ví dụ 108A và N-bromosuccinimide được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 109A. Bước này tạo ra 232mg (66% theo lý thuyết) hợp chất đích mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,22$ phút; MS [DCI]: $m/z = 356$ và 358 ($M+NH_4$)⁺.

Ví dụ 110A

Dimetyl 2'-clobiphenyl-3,5-dicarboxylat



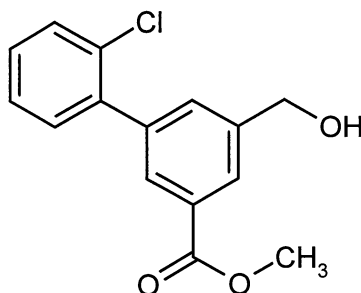
Trong môi trường khí argon, 500mg (1,83 mmol) dimetyl 5-bromoisophthalat cùng với 429mg (2,75mmol) axit 2-clophenylboronic được hòa tan trong 8ml toluen, và 72mg (0,18mmol) 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl, 84mg (0,09mmol) tris(dibenzylidenacetone)dipaladi và 777mg (3,66mmol) kali phosphat được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ $110^{\circ}C$ và được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng 20ml etyl axetat. Chất rắn được lọc bằng cách hút tạo chân không và cần được rửa ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được rửa hai lần mỗi lần với 10ml nước. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cần được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 305mg (55% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,24$ phút; MS [EIpos]: $m/z = 305$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,92$ (s, 6H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,52 (t, 1H).

Ví dụ 111A

Metyl 2'-clo-5-(hydroxymetyl)biphenyl-3-carboxylat



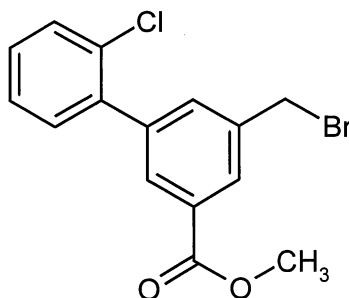
305mg (1,00mmol) hợp chất từ Ví dụ 110A được hòa tan trong 6ml THF, và 0,5ml (0,50mmol) dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 3ml dung dịch natri kali tartrat trong nước bão hòa được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 10ml dung dịch natri tartrat bão hòa, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 189mg (68% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,03$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 277$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,88$ (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 5,43 (t, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H).

Ví dụ 112A

Metyl 5-(bromometyl)-2'-clobiphenyl-3-carboxylat



187mg (0,68mmol) hợp chất từ Ví dụ 111A và 266mg (1,01mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 6ml THF, và 336mg (1,01mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g

kieselguhr, bã lọc được rửa bằng etyl axetat và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 7:3). Bước này tạo ra 275 mg (>100% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

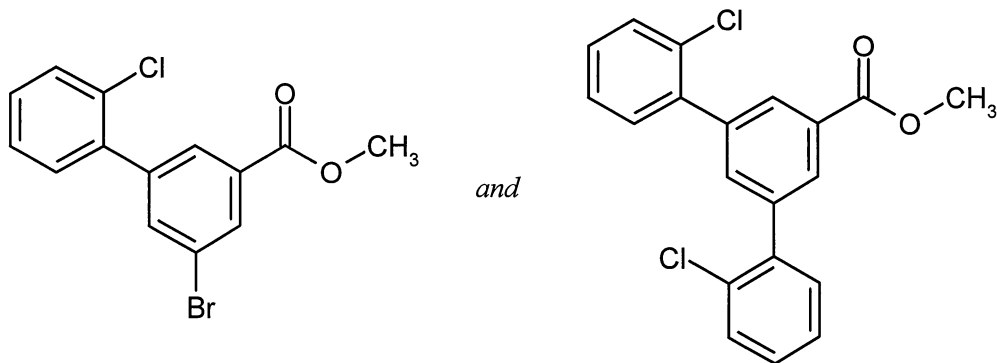
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,89 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,08-8,11 (m, 1H),

Ví dụ 113A và Ví dụ 114A

Metyl 5-bromo-2'-clobiphenyl-3-carboxylat

và

metyl 2,2''-diclo-1,1':3',1''-terphenyl-5'-carboxylat



Trong môi trường khí argon, 60mg (0,05mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung vào 300mg (1,02mmol) metyl 3,5-dibromobenzoat trong 6ml dioxan. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C, và 1ml (2mmol) dung dịch natri cacbonat trong nước 2M và 239mg (1,53mmol) axit 2-clophenylboronic, hòa tan trong 1ml dioxan, được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được để mát tới nhiệt độ phòng và pha loãng bằng 20ml etyl axetat và 20ml nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 20ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tách thành các thành phần bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 142mg (43% theo lý thuyết) metyl 5-bromo-2'-clobiphenyl-3-carboxylat (Ví dụ 113A) và 166 mg (46% theo lý thuyết) metyl 2,2''-diclo-1,1':3',1''-terphenyl-5'-carboxylat (Ví dụ 114A) là các sản phẩm phản ứng.

Ví dụ 113A:

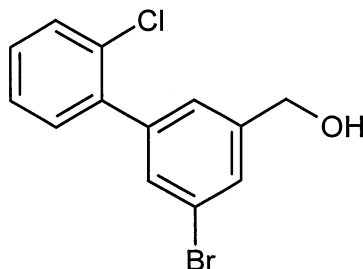
GC/MS [Phương pháp 20]: R_t = 7,50 phút; MS [ESIpos]: m/z = 324 và 326 (M) $^+$.

Ví dụ 114A:

GC/MS [Phương pháp 20]: $R_t = 10,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 356$ và 358 (M)⁺.

Ví dụ 115A

(5-Bromo-2'-clobiphenyl-3-yl)metanol



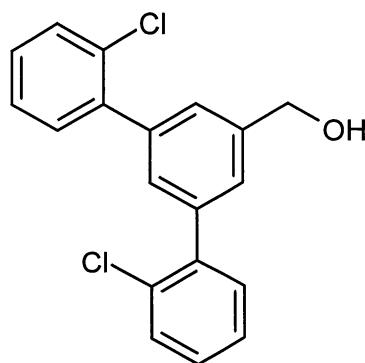
170mg (0,52mmol) hợp chất từ Ví dụ 113A được hòa tan trong 6ml THF, và 0,37ml (0,37mmol) dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C . Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 4ml dung dịch natri kali tartrat trong nước bão hòa được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 10ml dung dịch natri tartrat bão hòa, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra 177mg ($>100\%$ theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,39$ phút.

GC/MS [Phương pháp 20]: $R_t = 7,67$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 296$ và 298 (M)⁺.

Ví dụ 116A

(2,2''-Diclo-1,1':3',1''-terphenyl-5'-yl)metanol



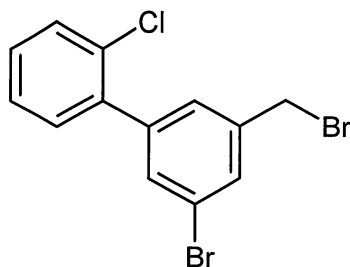
311mg (0,87mmol) hợp chất từ Ví dụ 114A được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 115A. Bước này tạo ra 283mg (91% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,63$ phút.

MS [DCI]: $m/z = 346$ (M+NH₄)⁺.

Ví dụ 117A

3'-Bromo-5'-(bromometyl)-2-clobiphenyl

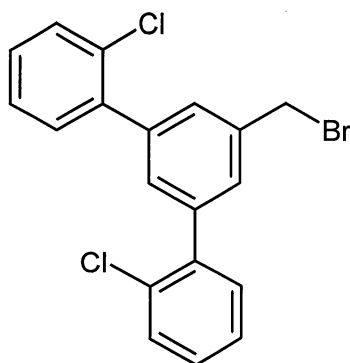


177mg (0,60mmol) hợp chất từ Ví dụ 115A và 187mg (0,71mmol) triphenylphosphin được hòa tan trong 4ml THF, và 237mg (0,71mmol) cacbon tetrabromua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được lọc qua 20g kieselguhr và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra, với độ tinh khiết 79%, 129mg (60% theo lý thuyết) hợp chất đích, mà tiếp tục được cho phản ứng ngay.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,41$ phút.

Ví dụ 118A

5'-(Bromometyl)-2,2"-diclo-1,1':3',1"-terphenyl

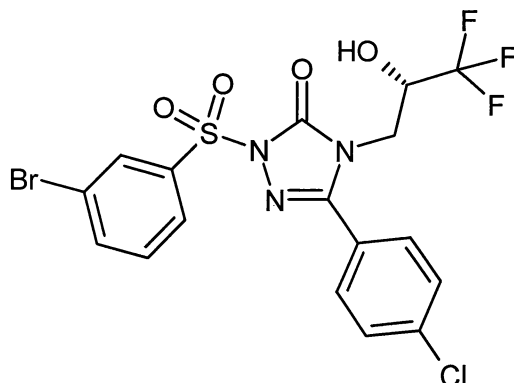


280mg (0,85mmol) hợp chất từ Ví dụ 116A được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 117A. Sự tinh chế sản phẩm thô được tiến hành bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 10:1). Bước này tạo ra 300mg (76% theo lý thuyết) hợp chất đích.

GC/MS [Phương pháp 20]: $R_t = 10,64$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 390, 392$ và $394 (M)^+$
MS [DCI]: $m/z = 408, 410$ và $412 (M+NH_4)^+$.

Ví dụ 119A

2-[(3-Bromophenyl)sulfonyl]-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

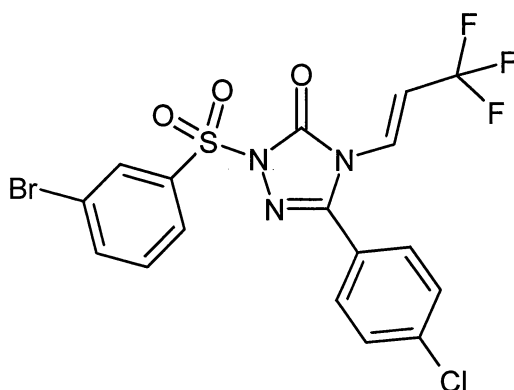


360mg (1,17mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 10ml THF và, ở nhiệt độ 0°C, 94mg (2,34mmol) natri hydrua (hệ phân tán nồng độ 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào. Sau khoảng thời gian 20 phút, 299mg (1,17mmol) 3-bromobenzenesulfonyl clorua được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1, sau đó là 1:1). Bước này tạo ra 181mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,33$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 526$ và 528 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 120A

2-[(3-Bromophenyl)sulfonyl]-5-(4-clophenyl)-4-[(1E)-3,3,3-trifloprop-1-en-1-yl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



500mg (1,63mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 10ml axetonitril, và 449mg (3,25mmol) kali cacbonat và 415mg (1,63mmol) 3-bromobenzenesulfonyl

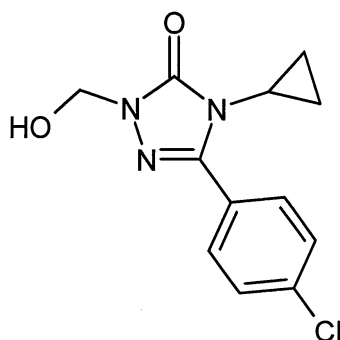
clorua được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 2 giờ. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1 → 5:1 → 1:1). Bước này tạo ra 285mg (34% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,31$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 508$ và $510 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,72$ (dq, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 3H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,14 (t, 1H).

Ví dụ 121A

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-(hydroxymetyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

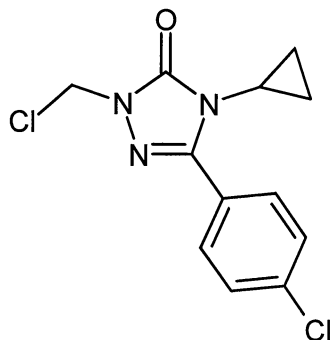


7ml dung dịch 37% của formaldehyt trong nước được bổ sung vào 1000mg (4,24mmol) 5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 36A], và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc bằng cách hút tạo chân không và rửa bằng nước. Làm khô trong môi trường chân không cao cho ra 878mg (62% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,71$ -0,78 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

Ví dụ 122A

2-(Clometyl)-5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



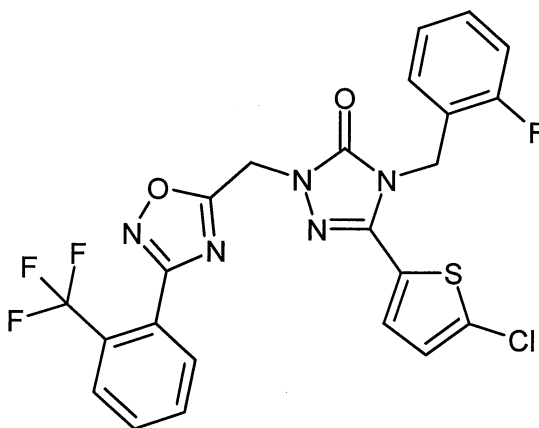
875mg (3,29mmol) hợp chất từ Ví dụ 121A được tạo huyền phù trong 3ml diclometan, và một giọt DMF và 288 μ l (3,95mmol) thionyl clorua được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Để tinh chế, 5ml dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết một lần bằng 10ml tert-butyl methyl ete. Pha hữu cơ được rửa một lần với 5ml nước, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Làm khô cạn trong môi trường chân không cao tạo ra 803mg (86% theo lý thuyết) hợp chất đích.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,74-0,80 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

Ví dụ điều chế hợp chất cuối

Ví dụ 1

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({3-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Trong môi trường khí argon, 95mg (0,18mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat được bổ sung vào dung dịch chứa 56mg (0,15mmol) axit [3-(5-clo-2-thienyl)-4-(2-flobenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetic [điều chế theo WO 2007/134862 Ví dụ 154A] và 32 μ l (0,18mmol)

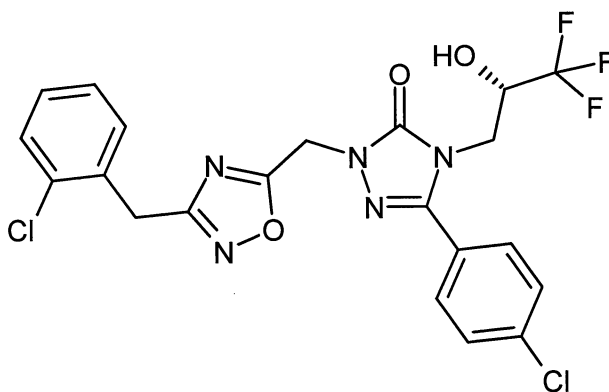
N,N-diisopropyletylamin trong 1,5ml DMF khô. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 20 phút, 34mg (0,17mmol) N'-hydroxy-2-(triflometyl)benzencarboximidamit được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp trong mỗi trường hợp được rửa bằng 10ml nước và dung dịch natri clorua bão hòa, lọc qua Extrelut và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 2ml DMF và khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 250°C trong khoảng thời gian 15 phút. Sau khi làm mát, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 4:1). Bước này tạo ra 60mg (72% theo lý thuyết) hợp chất đích là nhựa màu vàng.

LC/MS [Phương pháp 9]: $R_t = 4,25$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 536$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,15$ (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,35 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,01-7,29 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,76-7,89 (m, 2H).

Ví dụ 2

2-{[3-(2-Clobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A được hòa tan trong 2ml toluen, 51mg (0,28mmol) (1Z)-2-(2-clophenyl)-N'-hydroxyetanimidamit và 38mg (0,28mmol) kali - cacbonat được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 6 giờ. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng 10ml nước và 10ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô

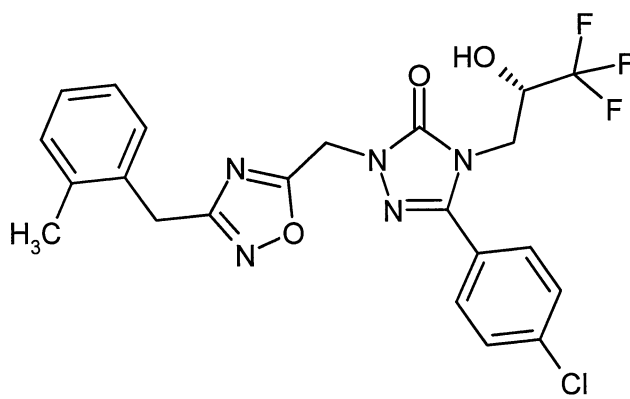
đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19].
 Bước này tạo ra 40mg (59% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,19$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 514$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,97$ (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,64 (br, s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 2H).

Ví dụ 3

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2-metylbenzyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



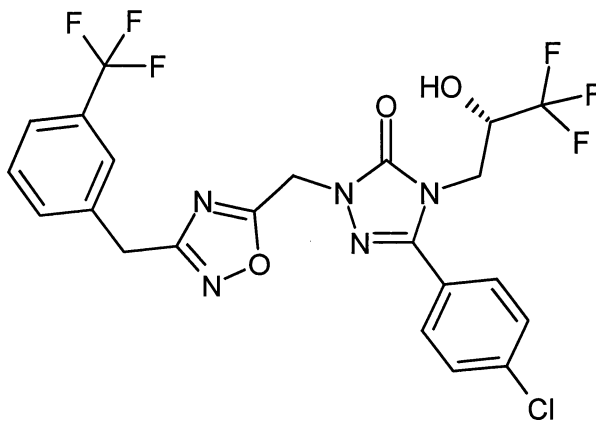
Tương tự như điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra 45mg (69% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,38$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 494$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,33$ (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,01-4,08 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Ví dụ 4

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({3-[3-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



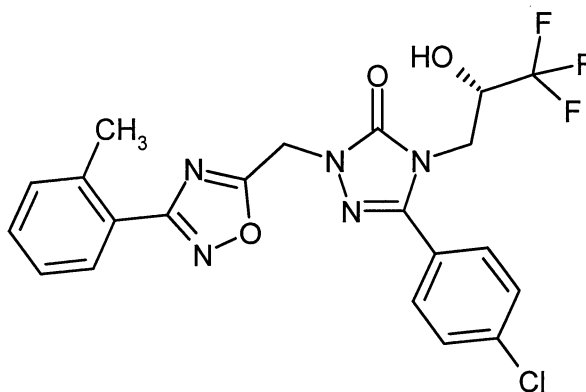
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra 24mg (34% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,43$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 548$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,99$ (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,45-4,57 (m, 2H), 5,23-5,34 (m, 2H), 7,41-7,60 (m, 8H).

Ví dụ 5

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2-metylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



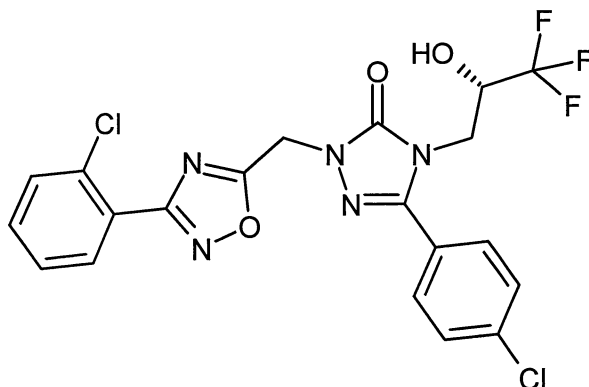
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50 mg (0,13 mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau thời gian phản ứng 20 giờ, 47mg (74% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,22$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,60$ (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,94 (d, 1H).

Ví dụ 6

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



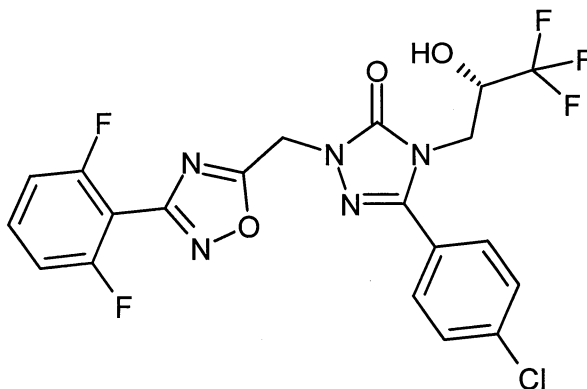
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50 mg (0,13 mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau thời gian phản ứng 20 giờ, 52mg (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,17$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 500$ và 502 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,95-4,15$ (m, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 5,33-5,48 (m, 2H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,89 (d, 1H).

Ví dụ 7

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2,6-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



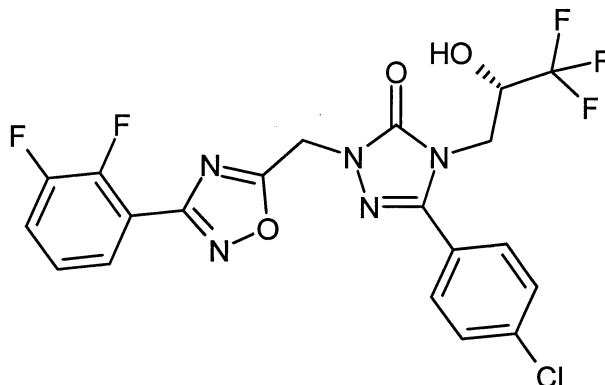
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau khoảng thời gian 2 giờ, 46mg (70% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 502$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,99$ (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 5,36-5,49 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 2H).

Ví dụ 8

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2,3-diflophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



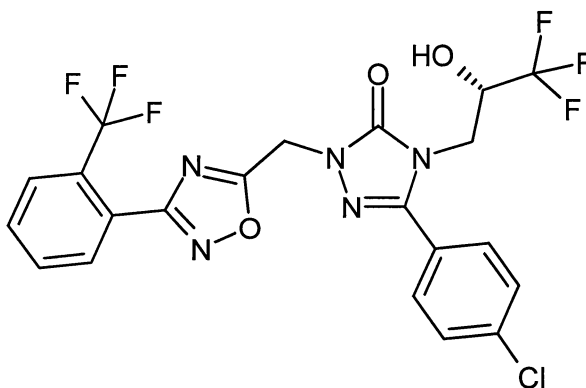
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau khoảng thời gian 2 giờ, 47mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,18$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 502$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,03$ (dd, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,35-5,47 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,34 (q, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,79 (t, 1H).

Ví dụ 9

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({3-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



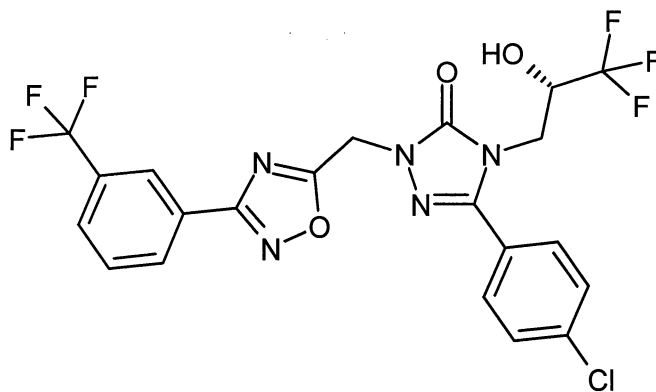
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra 50mg (71% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,39$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,01 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 5,36-5,47 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,76-7,87 (m, 2H).

Ví dụ 10

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({3-[3-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



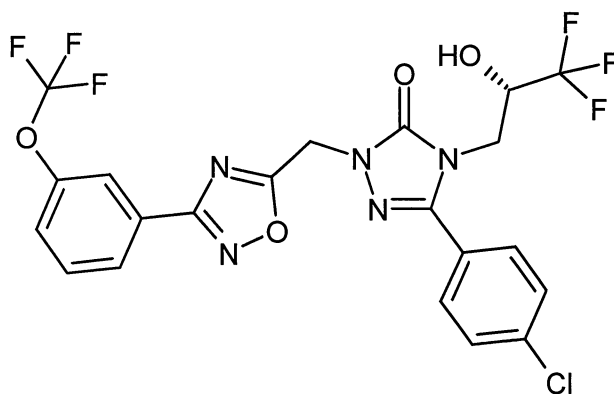
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50 mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau khoảng thời gian 2 giờ, 44 mg (62% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,25 phút; MS [ESIpos]: m/z = 534 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,05 (dd, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ví dụ 11

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({3-[3-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



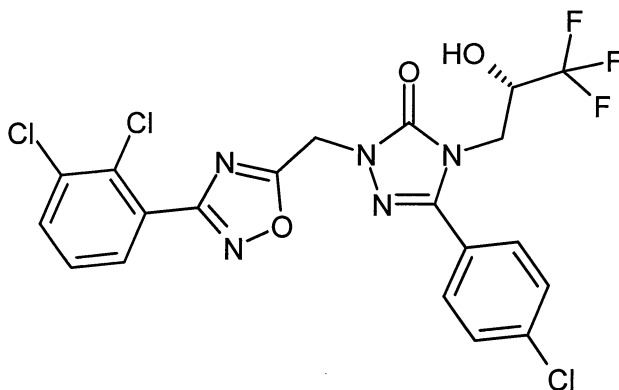
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50 mg (0,13 mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau khoảng thời gian 2 giờ, 53mg (73% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,27$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,04$ (dd, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, 1H).

Ví dụ 12

5-(4-Clophenyl)-2-{[3-(2,3-diclophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



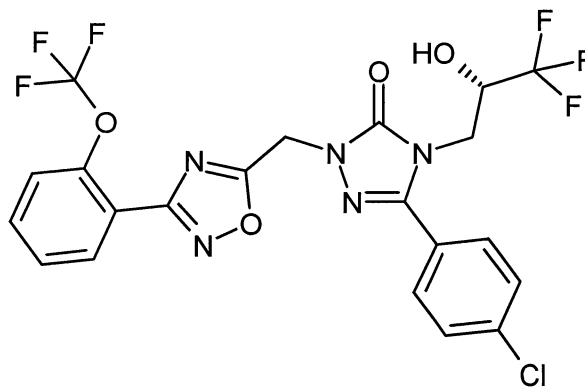
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau thời gian phản ứng 20 giờ, 51mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ và 536 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

Ví dụ 13

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({3-[2-(triflometoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



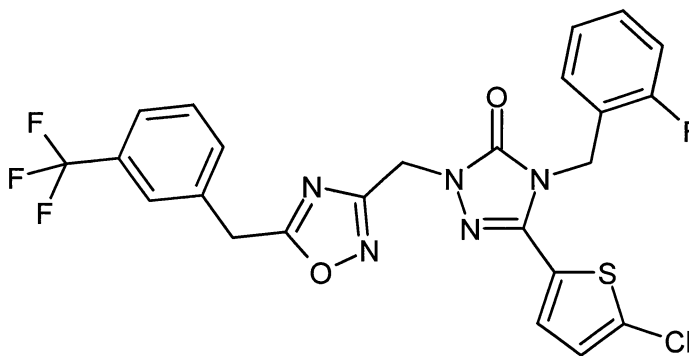
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 2, 50 mg (0,13 mmol) hợp chất từ Ví dụ 7A tạo ra, sau thời gian phản ứng 20 giờ, 37mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,25$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,87$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,60-7,67 (m, 4H), 7,73-7,80 (m, 3H), 8,09 (dd, 1H).

Ví dụ 14

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Trong môi trường khí argon, 81mg (0,16mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrolidino) phosphoni hexaflophosphat được bổ sung vào dung dịch chứa 29mg (0,14mmol) axit 3-(triflometyl)phenylaxetic và 27 μ l (0,16mmol) N,N-diisopropyletylamin trong 1,3ml DMF khô. Sau 30 phút khuấy, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 25A được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 18 giờ. Sau đó, 2ml nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp trong mỗi trường hợp được rửa bằng 5ml nước và dung dịch natri clorua, lọc qua Extrelut và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 2ml DMF và được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 250°C trong khoảng thời gian 15

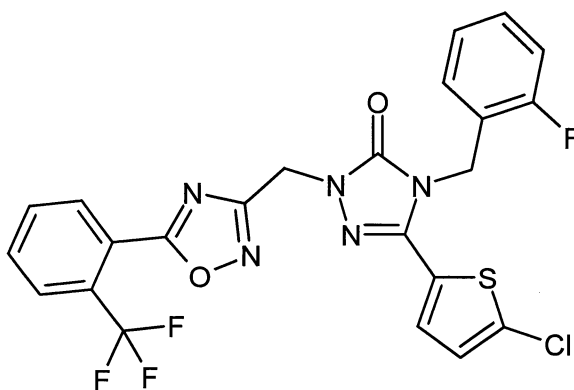
phút. Sau khi làm mát, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 15]. Bước này tạo ra 25mg (34% theo lý thuyết) hợp chất đích là nhựa màu nâu đậm.

LC/MS [Phương pháp 9]: $R_t = 4,28$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,12$ (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,32 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04-7,19 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H).

Ví dụ 15

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



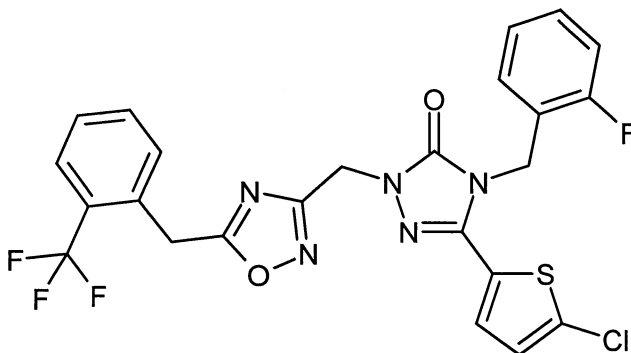
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 14, 50mg (0,13 mmol) hợp chất từ Ví dụ 25A tạo ra 35mg (49% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

MS [ESIpos]: $m/z = 536$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,16$ (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,33 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,96-8,05 (m, 1H).

Ví dụ 16

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



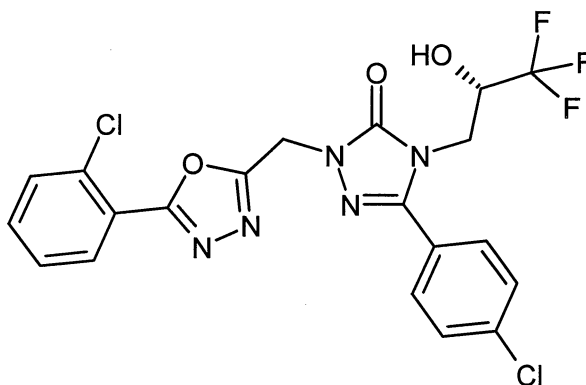
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 14, 50mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 25A tạo ra 15mg (20% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

MS [CIpos]: $m/z = 550$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,93$ (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H).

Ví dụ 17

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



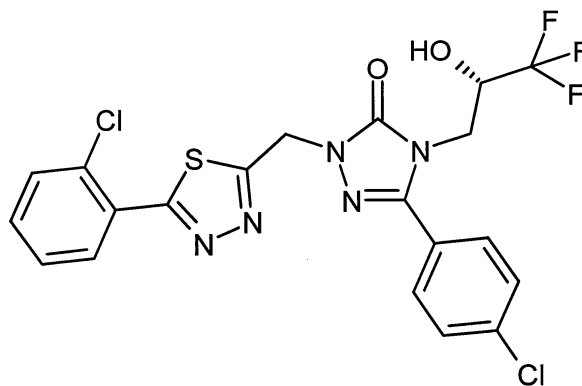
85mg (0,28mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 5ml axetonitril, và 180mg (0,55mmol) xesi cacbonat và 66mg (0,29mmol) 2-(clometyl)-5-(2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và 10ml nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 66 mg (48% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,12$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 500$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,41-5,51 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H).

Ví dụ 18

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



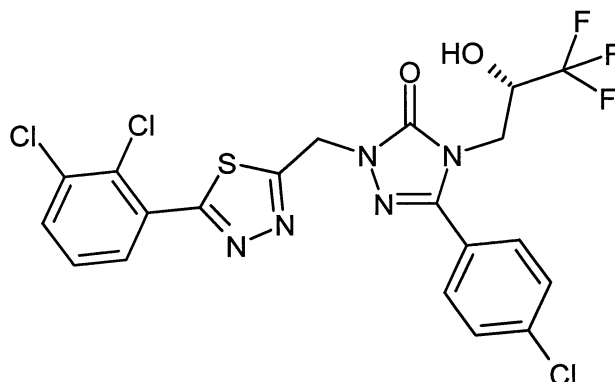
30mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 3ml axetonitril, và 48mg (0,15mmol) xesi cacbonat và 28mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 86A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 8 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng 5ml metanol và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 11mg (22% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 2,48$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 516 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,14 (dd, 1H).

Ví dụ 19

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,3-diclophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



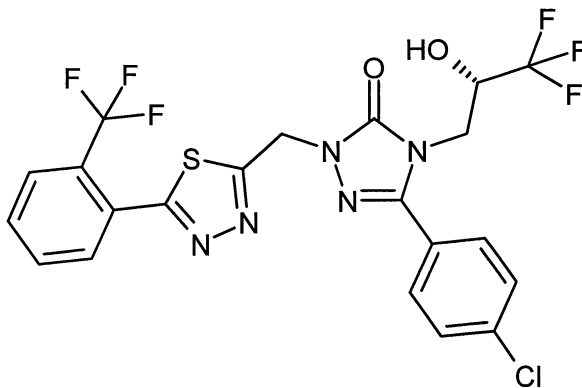
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 18, 36mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 38mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 87A. Bước này tạo ra 33mg (48% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,25$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ và $552 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,85 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,56-5,66 (m, 2H), 6,94 (br, s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Ví dụ 20

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



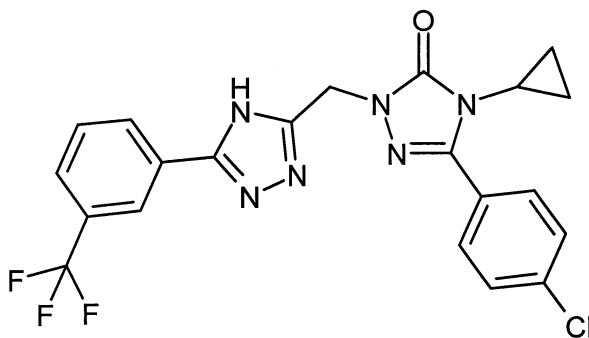
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 18, 33mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 35mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 85A. Bước này tạo ra 16mg (27% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,33 phút; MS [ESIpos]: m/z = 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,86 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 2H), 6,92 (br, s, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,75-7,88 (m, 5H), 7,97-8,01 (m, 1H).

Ví dụ 21

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



100mg (0,33mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A được hòa tan trong 1,6ml DMF, 109mg (0,49mmol) 3-triflometylbenzamidin hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp

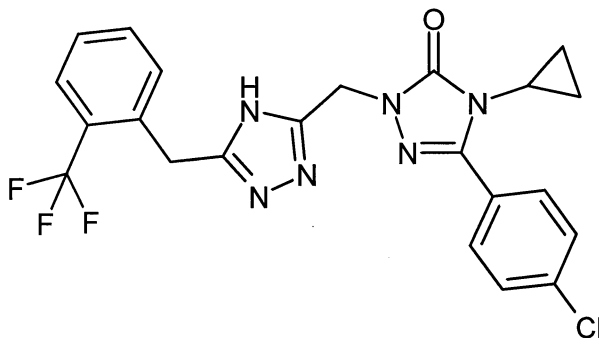
được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 45 phút. Sau khi làm mát, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và cặn còn lại được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 70mg (47% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn không màu.

LC/MS [Phương pháp 7]: $R_t = 2,33$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,84$ (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ví dụ 22

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



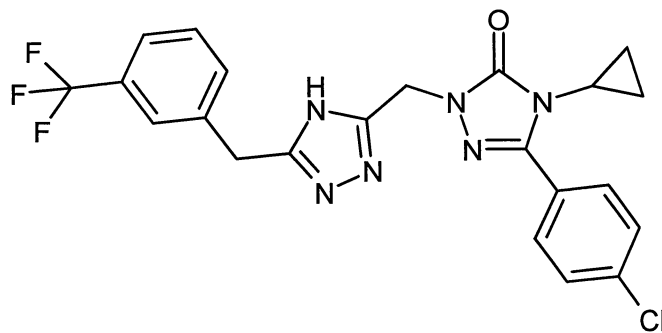
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 21, 100mg (0,33mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 54mg (35% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

MS [ESIpos]: $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70-0,80$ (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 3H), 10,80 (br, s, 1H).

Ví dụ 23

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



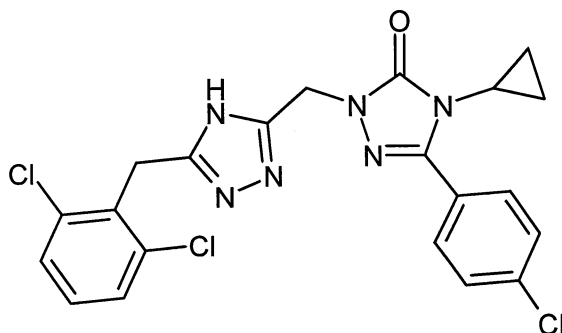
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 21, 75mg (0,24mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 55mg (48% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,42$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 475$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70$ - $0,79$ (m, 2H), $0,96$ - $1,06$ (m, 2H), $2,93$ - $3,03$ (m, 1H), $4,14$ (s, 2H), $5,15$ (s, 2H), $7,38$ - $7,51$ (m, 5H), $7,56$ (s, 1H), $7,62$ - $7,70$ (m, 2H).

Ví dụ 24

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[[5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



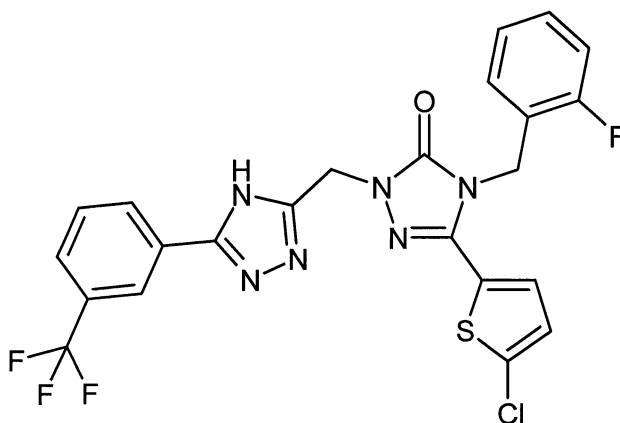
58mg (0,24mmol) 2-(2,6-diclophenyl)etanimidamit hydroclorua đầu tiên được nạp vào 1ml metanol khô, 66μl (0,24mmol) dung dịch natri metoxit nồng độ 25% được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A, hòa tan trong 0,6ml metanol, được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn không màu đã kết tủa được lọc bằng cách hút tạo chân không, rửa bằng một ít metanol và làm khô trong môi trường chân không cao. Sau đó, chất rắn được tạo huyền phù trong xylen và khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 30 mg (39% theo lý thuyết) hợp chất đích là chất rắn không màu.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,38$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70-0,80$ (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 11,00 (br, s, 1H).

Ví dụ 25

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



100mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 22A được hòa tan trong 1ml DMF, 88mg (0,39mmol) 3-(triflometyl)benzencarboximidamit hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 220°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi làm mát, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay, và cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 71mg (51% theo lý thuyết) hợp chất đích là nhựa không màu.

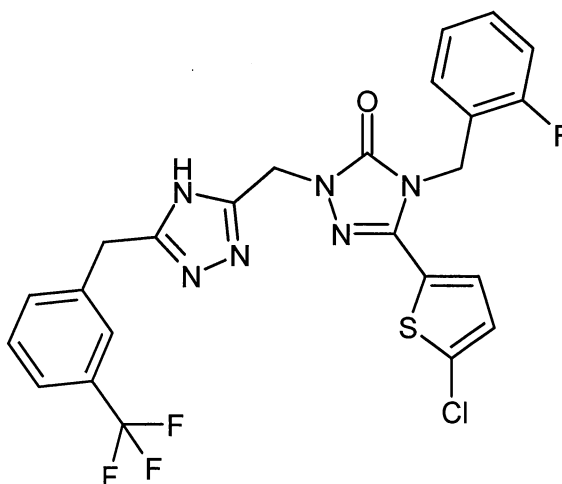
MS [ESIpos]: $m/z = 535$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,14$ (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,00 (br, s, 1H).

Ví dụ 26

5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

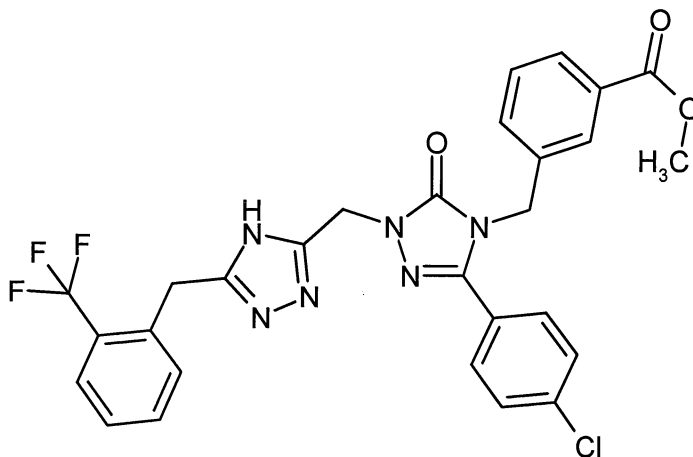
5-(5-Clothiophen-2-yl)-4-(2-flobenzyl)-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



-127-

Ví dụ 28

Metyl 3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-1-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}-metyl)-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylat



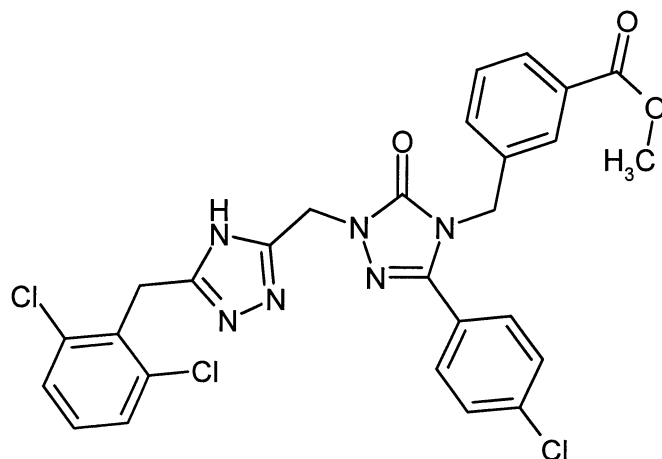
77mg (0,27mmol) 2-[2-(triflometyl)phenyl]etanimidamit hydrobromua được hòa tan trong 1ml metanol khô, 74 μ l (0,27mmol) dung dịch natri metoxit metanolic nồng độ 25% được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, 75mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 16A được bổ sung vào, và đầu tiên hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 h và sau đó dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 67mg (64% theo lý thuyết) hợp chất đích là bột không màu.

LC/MS [Phương pháp 5]: R_t = 2,59 phút; MS [ESIpos]: m/z = 583 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 8H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 1H).

Ví dụ 29

Metyl 3-{[3-(4-clophenyl)-1-{{5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl}-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylat



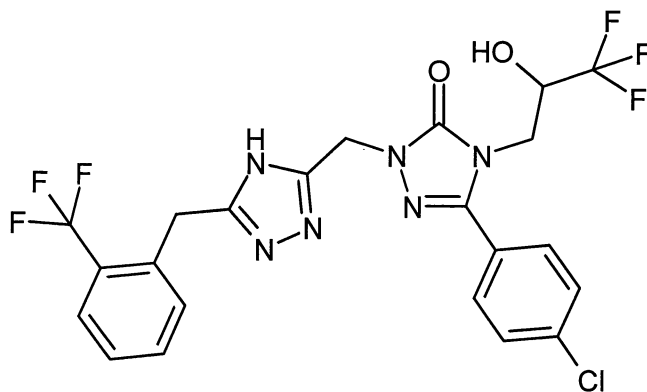
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 28, 80mg (0,19mmol) hợp chất từ Ví dụ 16A tạo ra 67mg (60% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

MS [ESIpos]: $m/z = 583$ và 585 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,90$ (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,28-7,44 (m, 8H), 7,88-8,00 (m, 2H), 11,20 (br, s, 1H).

Ví dụ 30

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



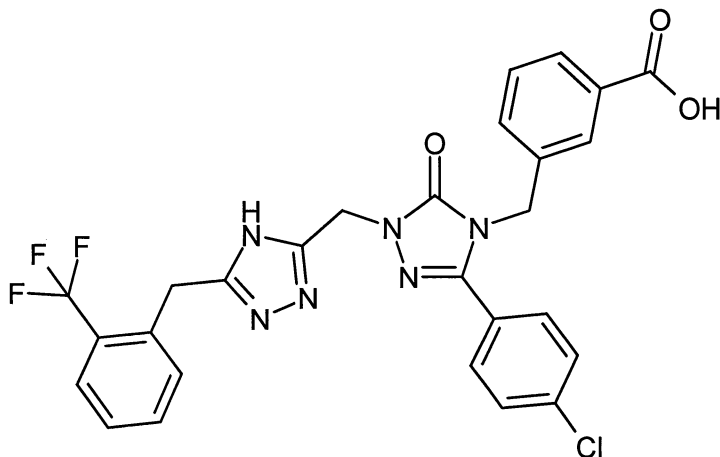
370mg (0,97mmol) hợp chất từ Ví dụ 18A được hòa tan trong 5ml DMF, 349mg (1,46mmol) 2-[2-(triflometyl)phenyl]etanimidamit hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong khoảng thời gian 90 phút. Sau khi làm mát, phản ứng được làm loãng bằng 5ml metanol và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 170mg (32% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,24$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,87-4,00 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 5,03-5,21 (m, 2H), 5,70 (br, s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 11,48 (br, s, 1H).

Ví dụ 31

Axit 3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-1-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylic



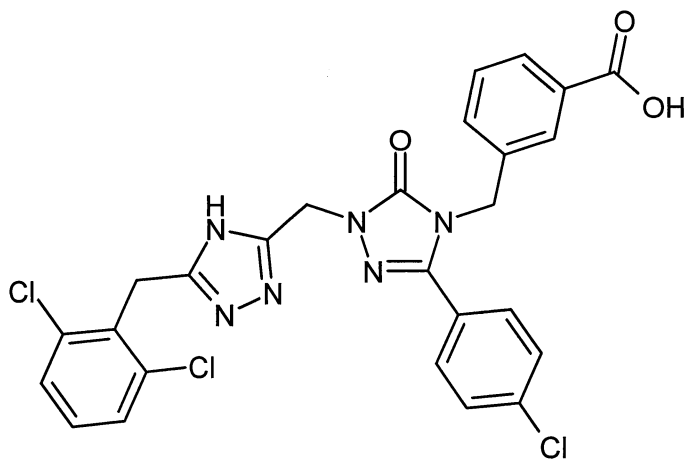
62mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 28 được tạo huyền phù trong 1ml etanol, và 213 μl (0,21mmol) dung dịch natri hydroxit trong nước 1M được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, phản ứng được trung hòa với 215 μl axit clohydric 1M và được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 37mg (61% theo lý thuyết) hợp chất đích là bột không màu.

MS [ESIpos]: m/z = 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,04-4,35 (m, 2H), 4,90-5,25 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 7H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,65-7,78 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 13,02 (br, s, 1H), 13,65-13,93 (br, s, 1H).

Ví dụ 32

Axit 3-{[3-(4-Clophenyl)-1-({5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-yl]metyl}benzencarboxylic



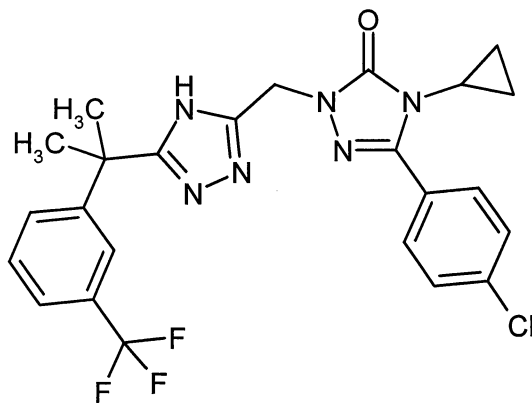
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 31, 60mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 29 tạo ra 40mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

MS [ESIpos]: $m/z = 569$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,16-4,44$ (m, 2H), 4,85-5,25 (m, 4H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,45-7,58 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 13,03 (br, s, 1H), 13,70 (br, s, 1H).

Ví dụ 33

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[(5-{2-[3-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



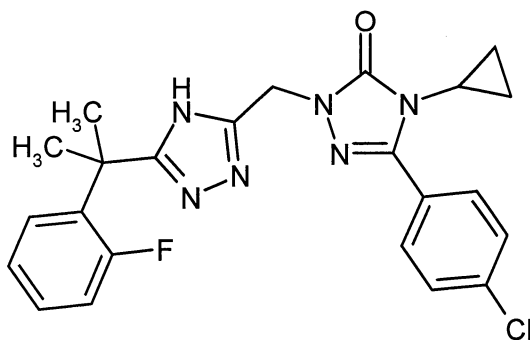
42mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A được hòa tan trong 1,2ml DMF, 40mg (0,15mmol) 2-metyl 2-[3-(triflometyl)phenyl]propaneimidamit hydroclorua và 9mg (0,16 mmol) natri metoxit được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 2mg (3% theo lý thuyết) hợp chất đích là bột không màu.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 2,06$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 503$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,75-0,79 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,79 (s, 6H), 2,96-3,02 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,38-7,43 (q, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 2H).

Ví dụ 34

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[1-(2-flophenyl)-1-metyletyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



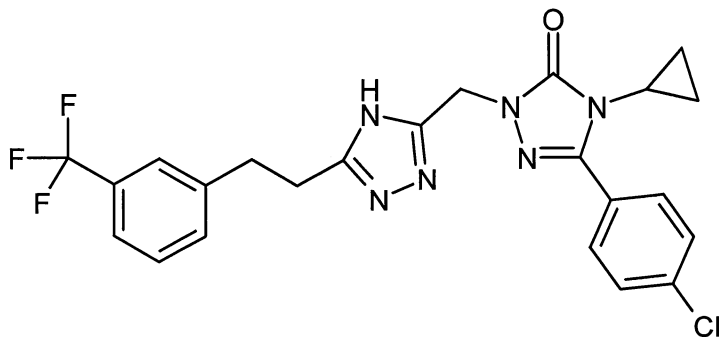
60mg (0,20mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A được hòa tan trong 1ml DMF, và 63mg (0,29mmol) 2-(2-flophenyl)-2-metylpropaneimidamit hydroclorua và 17mg (0,31mmol) natri metoxit được bổ sung vào. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 8 giờ. Sau đó, phản ứng được hoàn thành trong 45 phút khuấy trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 200°C . Huyền phù được làm loãng bằng khoảng 1ml metanol và lọc, dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 13mg (15% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: R_t = 2,30 phút; MS [ESIpos]: m/z = 453 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,75 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Ví dụ 35

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[(5-{2-[3-(triflometyl)phenyl]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



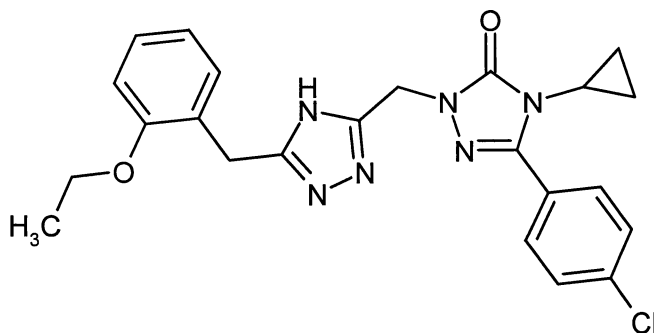
50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A được thấm hút trong 1ml DMF, 62mg (0,24mmol) 3-[3-(triflometyl)phenyl]propaneimidamit hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng metanol và dung dịch được tách trực tiếp bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 11mg (14% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 1]: $R_t = 1,96$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,71-0,81$ (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,68 (d, 2H).

Ví dụ 36

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-{[5-(2-etoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



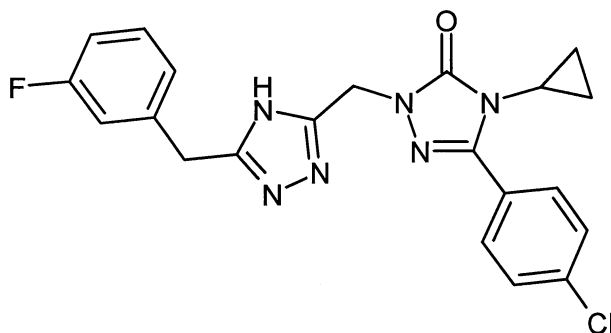
50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A được thấm hút trong 1ml DMF, 52mg (0,24mmol) 2-(2-etoxyphenyl)etanimidamit hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, phản ứng được làm loãng bằng khoảng 1ml metanol và dung dịch được tách trực tiếp bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 21mg (28% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,14$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 451$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75-0,79$ (m, 2H), $0,97-1,02$ (m, 2H), $1,44$ (t, 3H), $2,97$ (m, 1H), $4,09-4,14$ (m, 4H), $5,10$ (s, 2H), $6,91$ (t, 2H), $7,25$ (t, 2H), $7,41$ (2d, 2H), $7,67$ (d, 2H).

Ví dụ 37

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-{[5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



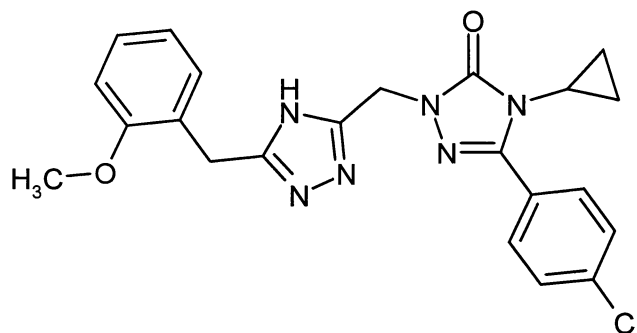
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 11mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,16$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75-0,79$ (m, 2H), $0,99-1,05$ (m, 2H), $2,98$ (m, 1H), $4,10$ (s, 2H), $5,15$ (s, 2H), $6,93$ (m, 1H), $7,00$ (d, 1H), $7,07$ (d, 1H), $7,23-7,30$ (m, 1H), $7,44$ (d, 2H), $7,67$ (d, 2H).

Ví dụ 38

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-{[5-(2-metoxibenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

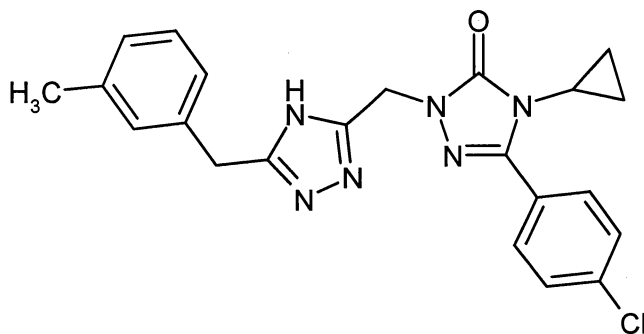


Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 11mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,09$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 39

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-{[5-(3-metylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



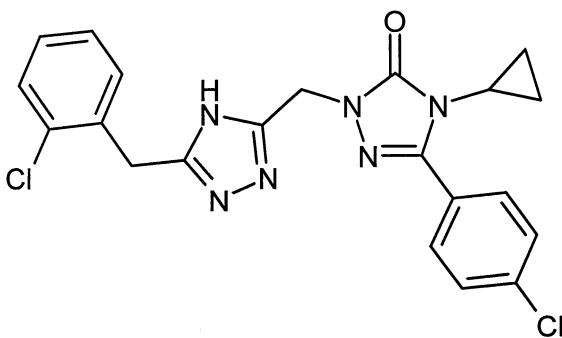
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 11mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 421$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,73-0,79$ (m, 2H), $0,97-1,04$ (m, 2H), $2,31$ (s, 3H), $2,93-3,01$ (m, 1H), $4,07$ (s, 2H), $5,13$ (s, 2H), $7,04-7,11$ (m, 3H), $7,18-7,23$ (m, 1H), $7,43$ (d, 2H), $7,67$ (d, 2H).

Ví dụ 40

2-{[5-(2-Clobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



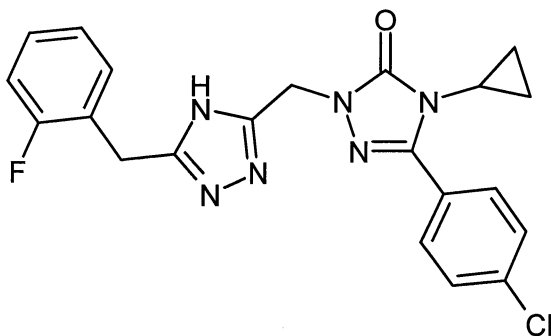
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 22mg (31% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,79$ (m, 2H), $0,99-1,04$ (m, 2H), $2,98$ (m, 1H), $4,25$ (s, 2H), $5,14$ (s, 2H), $7,21-7,23$ (m, 2H), $7,30-7,32$ (m, 1H), $7,38-7,40$ (m, 1H), $7,44$ (d, 2H), $7,67$ (d, 2H).

Ví dụ 41

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-{[5-(2-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



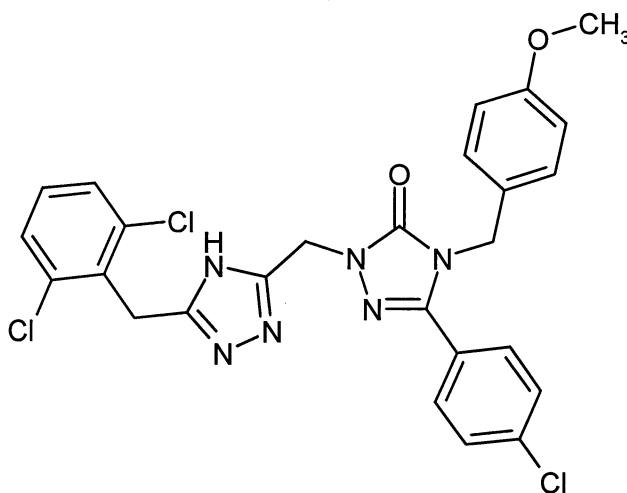
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 50mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 21A tạo ra 11mg (16% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,07$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,79$ (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ví dụ 42

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-(4-metoxibenzyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



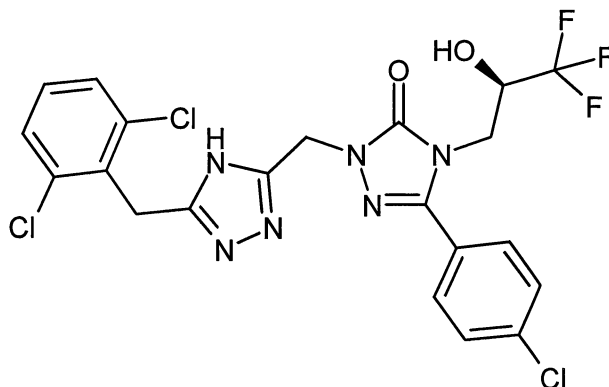
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18 mmol) hợp chất từ Ví dụ 17A tạo ra 36mg (36% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,78$ (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,33-7,39 (m, 6H).

Ví dụ 43

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



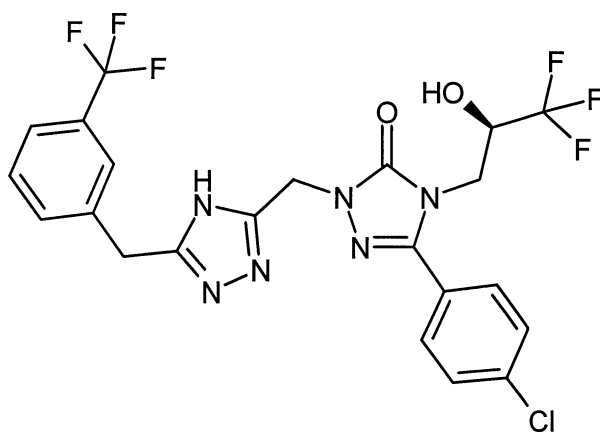
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 21mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,23$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 548$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86-3,99$ (m, 2H), 4,36-4,45 (m, 2H), 4,56-4,66 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

Ví dụ 44

5-(4-Clophenyl)-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



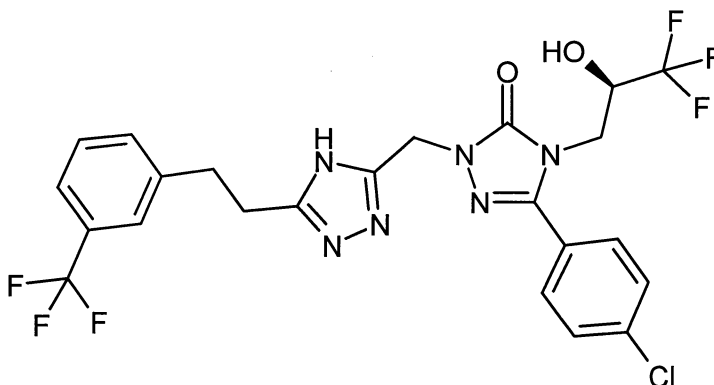
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 21 mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,43$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86-4,00$ (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,56-4,66 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, 2H).

Ví dụ 45

5-(4-Clophenyl)-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-[(5-{2-[3-(triflometyl)phenyl]etyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



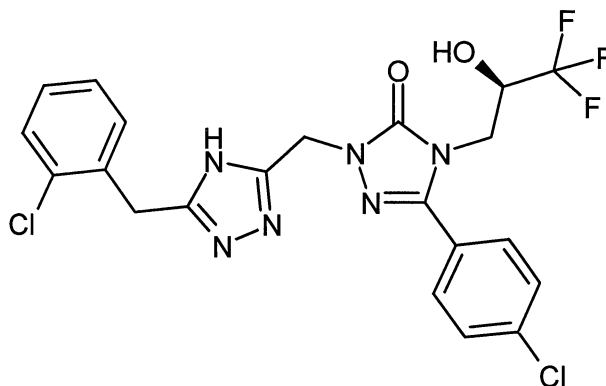
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 18mg (17% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,49$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,91$ - $2,99$ (m, 2H), $3,02$ - $3,10$ (m, 2H), $3,87$ - $4,01$ (m, 2H), $4,59$ - $4,69$ (m, 1H), $5,09$ (d, 1H), $5,25$ (d, 1H), $7,32$ (d, 1H), $7,38$ (m, 1H), $7,41$ - $7,49$ (m, 2H), $7,44$ (d, 2H), $7,63$ (d, 2H).

Ví dụ 46

2-{[5-(2-Clobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



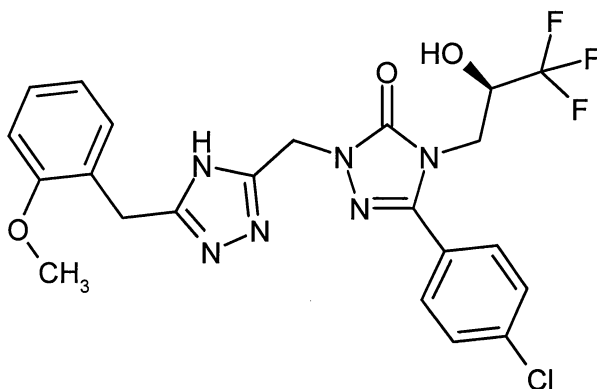
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 17mg (18% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,83-3,97 (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Ví dụ 47

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-metoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



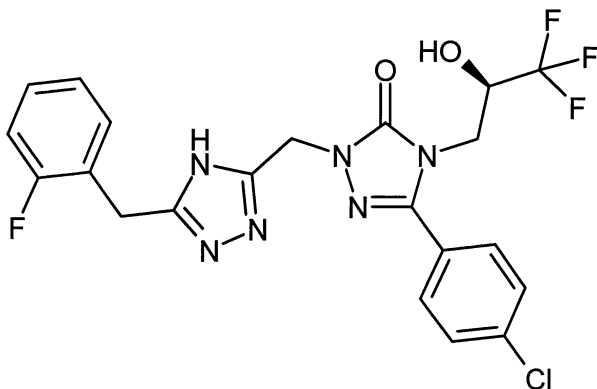
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 70mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 16mg (17% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: R_t = 2,25 phút; MS [ESIpos]: m/z = 509 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,86 (s, 3H), 3,83-3,99 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,03-11,15 (br, s, 1H).

Ví dụ 48

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



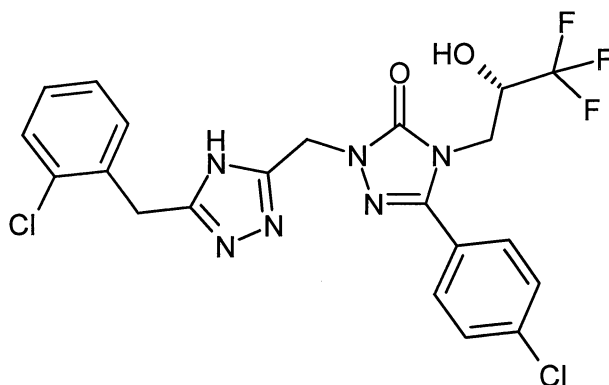
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 100mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 20A tạo ra 34 mg (26% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 5]: R_t = 2,24 phút; MS [ESIpos]: m/z = 497 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,83-3,98 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,59-4,71 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 6,00 (br, s, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,87 (br, s, 1H).

Ví dụ 49

2-{[5-(2-Clobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



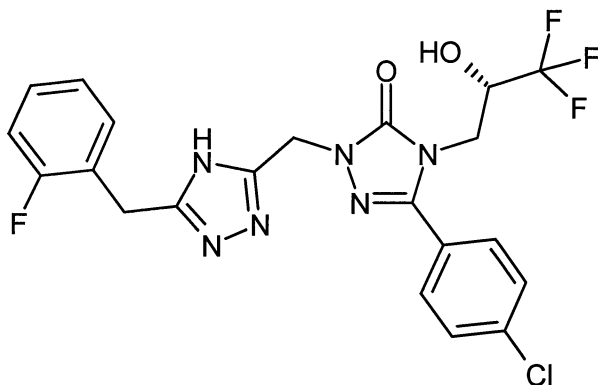
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 138mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 19A tạo ra 35mg (19% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,20 phút; MS [ESIpos]: m/z = 513 và 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,89 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 4,58-4,69 (m, 1H), 5,05 + 5,16 (2d, 2H), 5,90 (br, s, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 11,65 (br, s, 1H).

Ví dụ 50

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



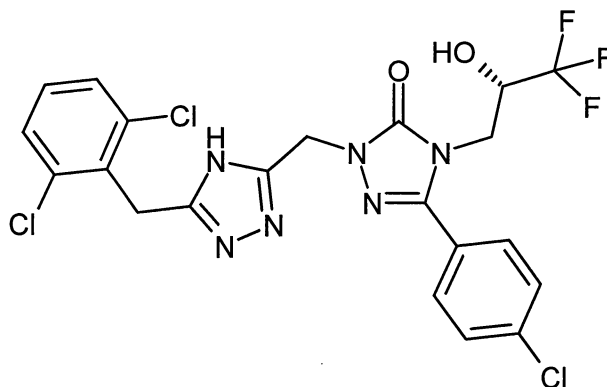
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 124mg (0,33 mmol) hợp chất từ Ví dụ 19A tạo ra 37mg (23% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,16 phút; MS [ESIpos]: m/z = 497 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,89 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,61-4,70 (m, 1H), 5,04 + 5,16 (2d, 2H), 5,86 (br, s, 1H), 7,03-7,31 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 11,65 (br, s, 1H).

Ví dụ 51

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



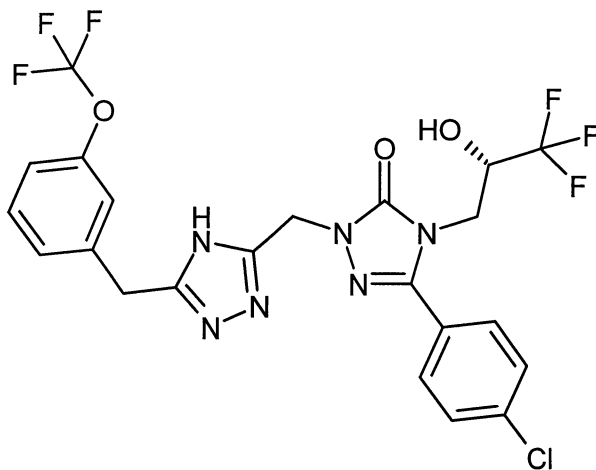
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 106mg (0,28mmol) hợp chất từ Ví dụ 19A tạo ra 49mg (32% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,08 phút; MS [ESIpos]: m/z = 547 và 549 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,88 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,34-4,46 (m, 2H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,03-5,22 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ví dụ 52

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({5-[3-(triflometoxy)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



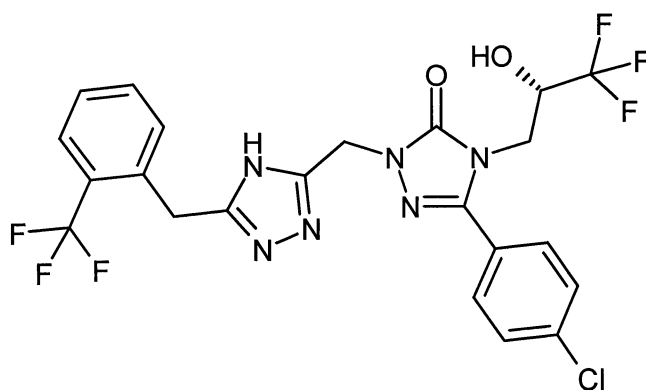
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36, 120mg (0,32mmol) hợp chất từ Ví dụ 19A tạo ra 83mg (47% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,39$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 563$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86-3,96$ (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,04-5,24 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ví dụ 53

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({5-[2-(triflometyl)benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



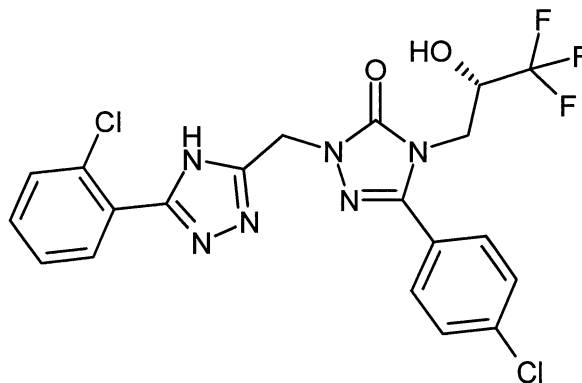
1190mg (3,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 19A được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 36. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng 25ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 25ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 932mg (54% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,83-3,96$ (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 5,00-5,18 (m, 2H), 5,88 (br, s, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,33-7,52 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 11,89 (br, s, 1H).

Ví dụ 54

5-(4-Clophenyl)-2-{{5-[2-(clophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



1200mg (3,16mmol) hợp chất từ 19A được thấm hút trong 15ml DMF, 906mg (4,74mmol) 2-clobenzencarboximidamit hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 220°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, 20ml axit clohydric 1N được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 25ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tiếp tục thực hiện tiến hành bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 2:1, sau đó 1:1). Bước này tạo ra 395mg (80% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục có độ tinh khiết 80%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,02$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 499$ và 501 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), $4,00$ (dd, 1H), $4,25$ - $4,37$ (m, 1H), $5,00$ - $5,30$ (m, 2H), $6,92$ (d, 1H), $7,40$ - $7,67$ (m, 5H), $7,71$ - $7,81$ (m, 3H), $14,27$ (br, s, 1H).

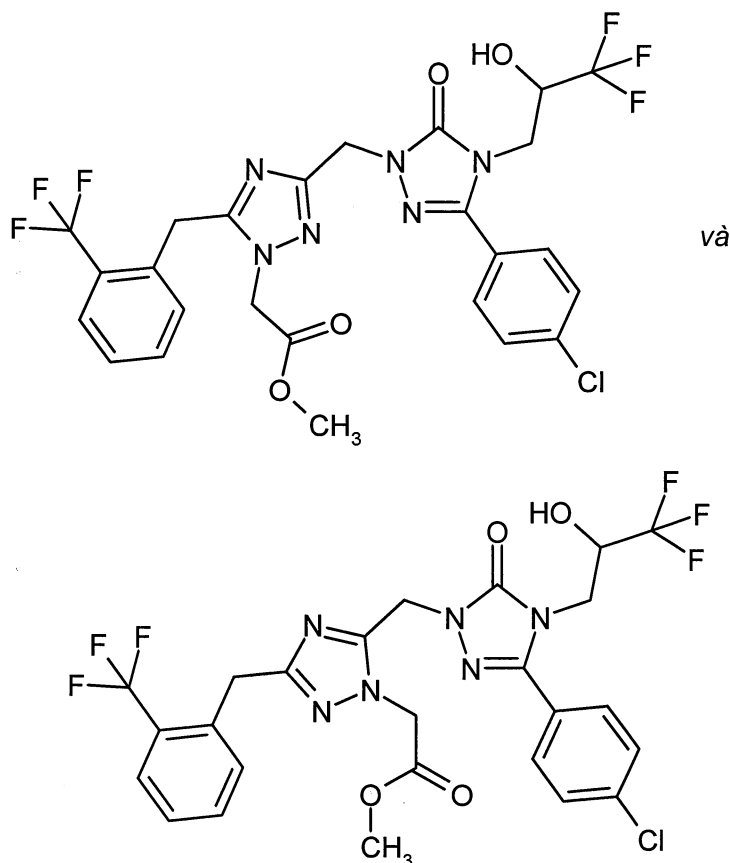
Ví dụ 55

Metyl (3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetat

và

metyl (5-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-3-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetat

(hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí)



350mg (0,57mmol) hợp chất từ Ví dụ 30 được hòa tan trong 9ml DMF, và 27mg (0,68mmol) natri hydrua (60% trong parafin) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 10 phút. 68mg (0,63mmol) metyl cloaxetat sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng thời gian 30 phút. Để tinh chế, 10ml nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]; không thể tách các chất đồng phân vị trí trong quá trình tinh chế. Bước này tạo ra 310mg (88% theo lý thuyết) hỗn hợp gồm các hợp chất để mục ở dạng chất đồng phân vị trí mà tiếp tục được cho phản ứng như vậy (xem Ví dụ 58 và 59).

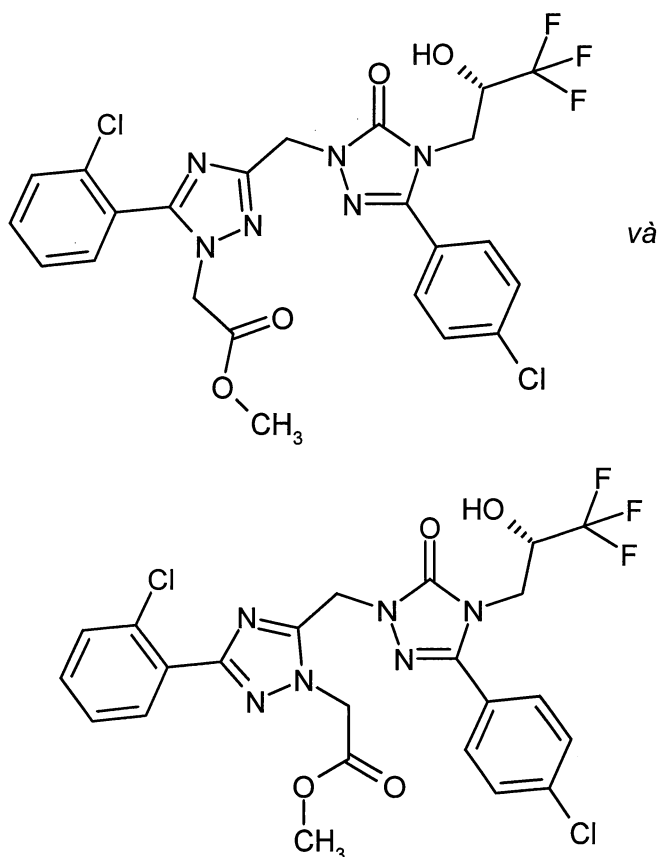
LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,52$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 619$ ($M+H$)⁺ và $R_t = 2,60$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 619$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ 56 và Ví dụ 57

Metyl [5-(2-clophenyl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetat (chất đồng phân vị trí 1)

và

metyl [3-(2-clophenyl)-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetat (chất đồng phân vị trí 2)



395mg (0,79mmol) hợp chất từ Ví dụ 54 được hòa tan trong 10ml DMF, và 38mg (0,95mmol) natri hydrua (60% trong parafin) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 10 phút. Sau đó, 94mg (0,87mmol) metyl cloaxetat được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký không cần bước trung gian [Phương pháp 19] với sự tách hoàn toàn của các chất đồng phân vị trí. Bước này tạo ra 71mg (16% theo lý thuyết) chất đồng phân vị trí 1 (Ví dụ 56) và 210 mg (46% theo lý thuyết) chất đồng phân vị trí 2 (Ví dụ 57).

Ví dụ 56:

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,09$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ và 573 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,69$ (s, 3H), 3,94 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,14-5,33 (m, 2H), 5,36 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 7,54-7,60 (m, 2H).

Ví dụ 57:

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ và 573 ($M+H$)⁺

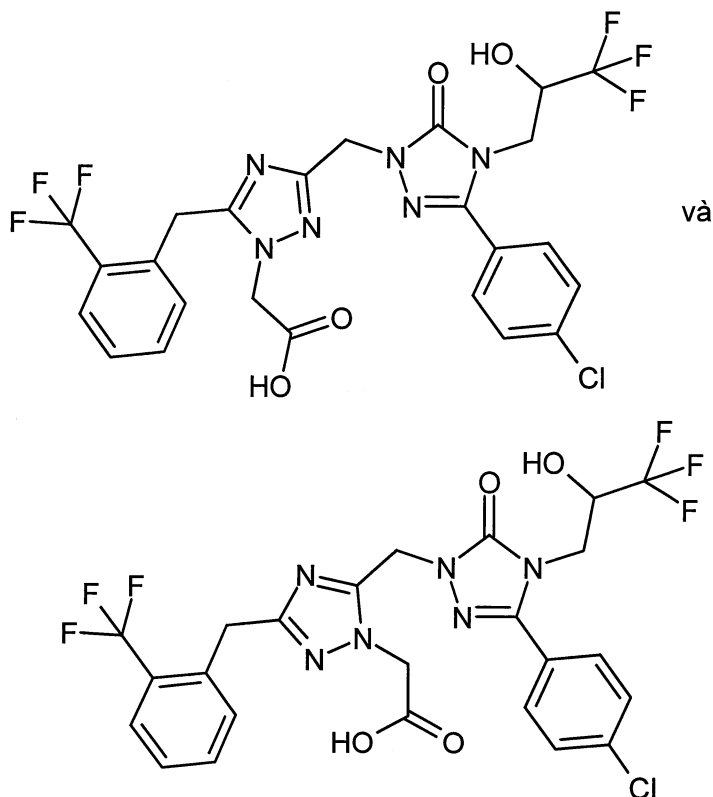
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,74$ (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,16-5,39 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H).

Ví dụ 58 và Ví dụ 59

Axit (3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic (chất đồng phân vị trí 1)

và

axit (5-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-3-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic (chất đồng phân vị trí 2)



310mg (0,50mmol) hợp chất từ Ví dụ 55 (là các hỗn hợp gồm các chất đồng phân vị trí) được hòa tan trong 5ml metanol, và 0,85ml (0,85mmol) dung dịch lithi hydroxit trong nước 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 45 phút. Sau đó, hỗn hợp được loại bỏ khỏi dung môi dưới áp suất giảm, thấm hút trong 10ml nước và trung hòa với 0,85ml (0,85mmol) axit

clohydric 1N. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký với sự phân tách các chất đồng phân vị trí [Phương pháp 16]. Bước này tạo ra 81mg (27% theo lý thuyết) chất đồng phân vị trí 1 (Ví dụ 58) và 83mg (27% theo lý thuyết) chất đồng phân vị trí 2 (Ví dụ 59).

Ví dụ 58:

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,27$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,86-4,97 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,69-7,76 (m, 3H), 13,35 (br, s, 1H).

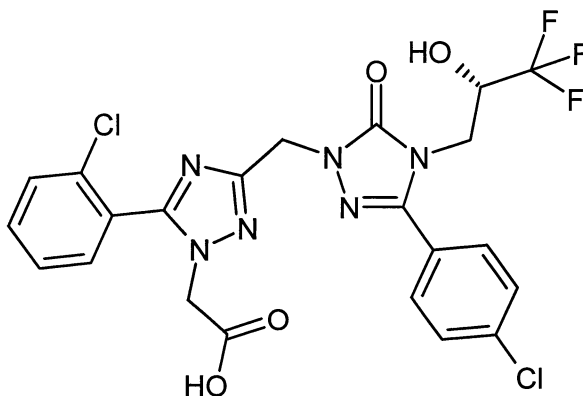
Ví dụ 59:

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,37$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 3H), 13,26 (br, s, 1H).

Ví dụ 60

Axit [5-(2-Clophenyl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetic



65mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 56 được hòa tan trong 5ml metanol, và 0,26ml (0,26mmol) dung dịch lithi hydroxit trong nước 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được loại bỏ khỏi dung môi dưới áp suất giảm, thấm hút trong 10ml nước và trung hòa với 0,85ml (0,85mmol) axit clohydric 1N. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới

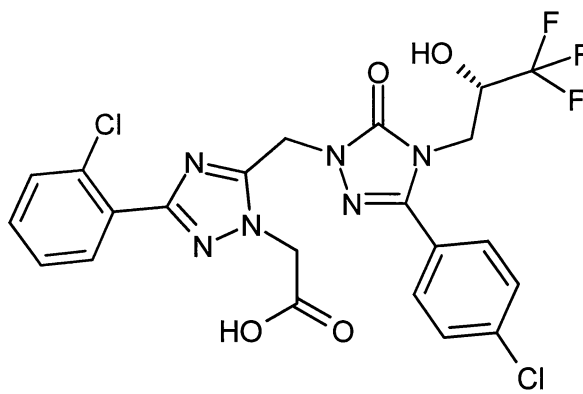
áp suất giảm. Bước này tạo ra 57mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục với độ tinh khiết 84%.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,95$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ và 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,03-5,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,55-7,68 (m, 4H), 7,76 (d, 2H), 13,30 (br, s, 1H).

Ví dụ 61

Axit [3-(2-Clophenyl)-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetic



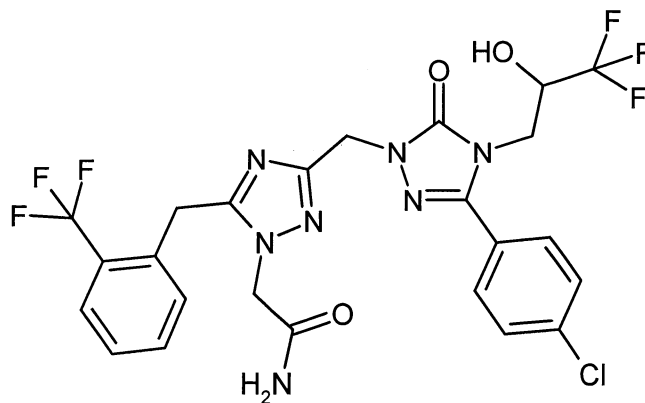
205mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 57 được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 60. Bước này tạo ra 198mg (94% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục với độ tinh khiết 93%.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,20$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ và 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 5,20-5,37 (m, 4H), 6,90 (br, s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 13,38 (br, s, 1H).

Ví dụ 62

2-(3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (raxemat)



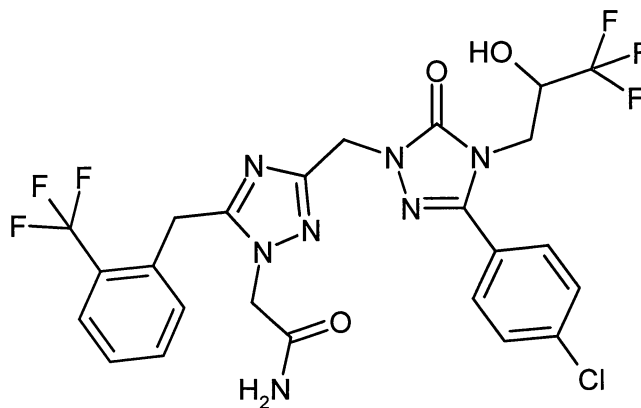
Đầu tiên, 85mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 58 được nạp vào 2,5ml DMF, và 23mg (0,17mmol) HOBt và 35mg (0,18mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 20 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 0,3ml (5,65mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 32% trong nước) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch phản được loại bỏ khỏi amoniac dư dưới áp suất giảm, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 58mg (69% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,22$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 604$ ($M+H$)⁺.

Bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng [Phương pháp 17], the raxemat từ Ví dụ 62 (58mg) được tách thành chất đồng phân đối ảnh. Bước này tạo ra 27mg chất đồng phân đối ảnh 1 (Ví dụ 63), mà rửa giải thứ nhất, và 29mg chất đồng phân đối ảnh 2 (Ví dụ 64), mà rửa giải sau đó:

Ví dụ 63

2-(3-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (chất đồng phân đối ảnh 1)



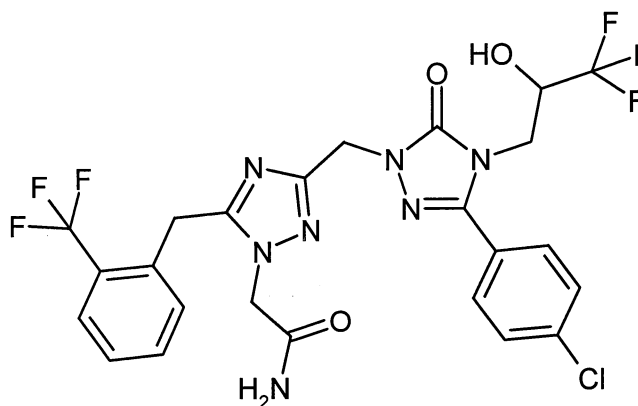
Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải đầu tiên trong sự phân tách raxemat Ví dụ 62.

HPLC không đối xứng [Phương pháp 18]: $R_t = 6,57$ phút.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,33 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 4H).

Ví dụ 64

2-(3-{[3-(4-Chlophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



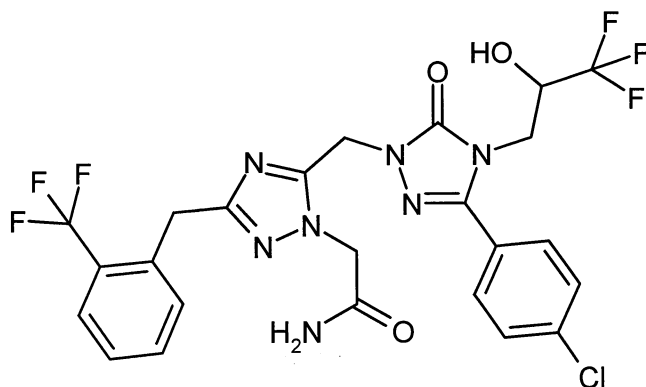
Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải cuối cùng trong sự phân tách raxemat của Ví dụ 62.

HPLC không đối xứng [Phương pháp 18]: $R_t = 7,70$ phút.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,33 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 4H).

Ví dụ 65

2-(5-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-3-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (raxemat)



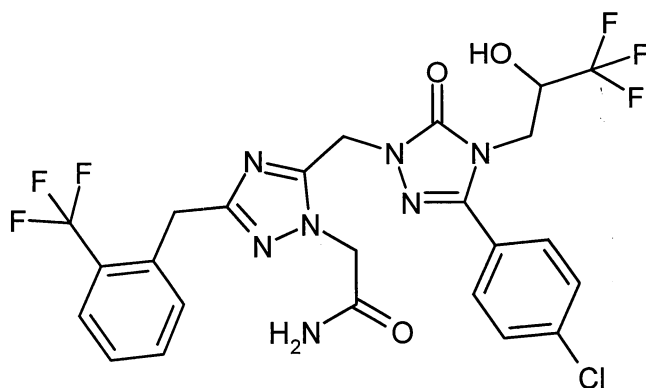
Đầu tiên 95mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 59 được nạp vào 2,5ml DMF, và 25mg (0,19mmol) HOBt và 39mg (0,20mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 20 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 0,3ml (5,65mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 32% trong nước) được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch phản được loại bỏ khỏi amoniac dư dưới áp suất giảm, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 58mg (61% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,32$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 604$ ($M+H$)⁺.

Bằng HPLC điều chế trên pha không đối xứng [Phương pháp 12], raxemat từ Ví dụ 65 (58mg) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh. Bước này tạo ra 28mg chất đồng phân đối ảnh 1 (Ví dụ 66), mà rửa giải đầu tiên, và 28mg chất đồng phân đối ảnh 2 (Ví dụ 67), mà rửa giải sau đó:

Ví dụ 66

2-(5-{[3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-3-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (chất đồng phân đối ảnh 1)



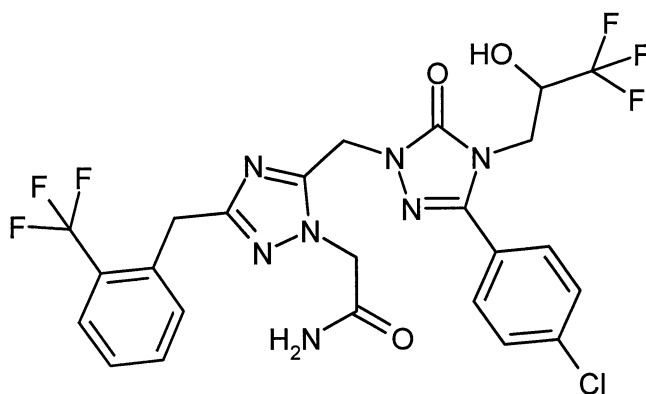
Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải đầu tiên trong quá trình tách raxemat theo Ví dụ 65.

HPLC không đối xứng [Phương pháp 13]: $R_t = 4,78$ phút.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,75 (m, 7H).

Ví dụ 67

2-(5-{[3-(4-Chlorophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]methyl}-3-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetamit (chất đồng phân đối ảnh 2)



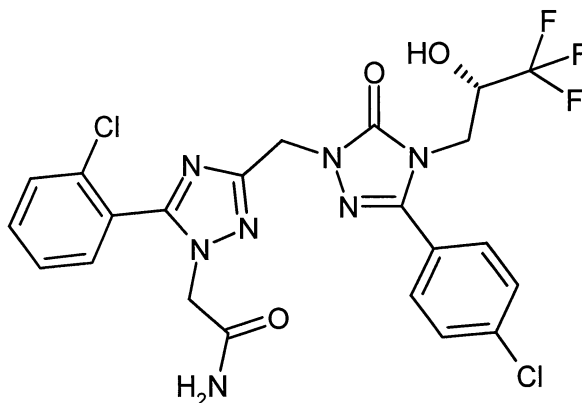
Chất đồng phân đối ảnh mà rửa giải cuối cùng trong quá trình phân tách raxemat của Ví dụ 65.

Chiral HPLC [Phương pháp 13]: $R_t = 6,35$ phút.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,75 (m, 7H).

Ví dụ 68

2-[5-(2-Clophenyl)-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit



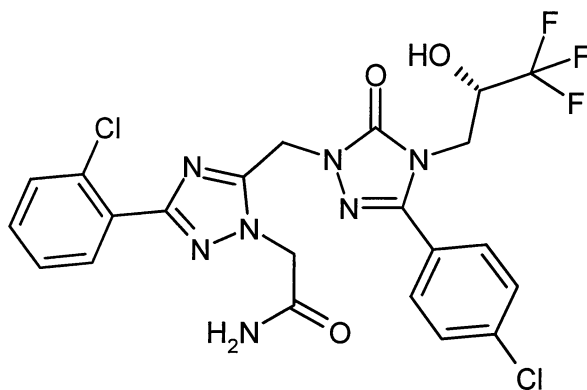
Đầu tiên, 54mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 60 được nạp vào 4ml DMF, và 19mg (0,13mmol) HOBt và 24mg (0,03mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 0,1ml (1,93mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 32% trong nước) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được loại bỏ amoniac dư dưới áp suất giảm, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 27mg (46% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ và $558 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25-4,37 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,24 (br, s, 1H), 7,46-7,67 (m, 7H), 7,76 (d, 2H).

Ví dụ 69

2-[3-(2-Clophenyl)-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]axetamit



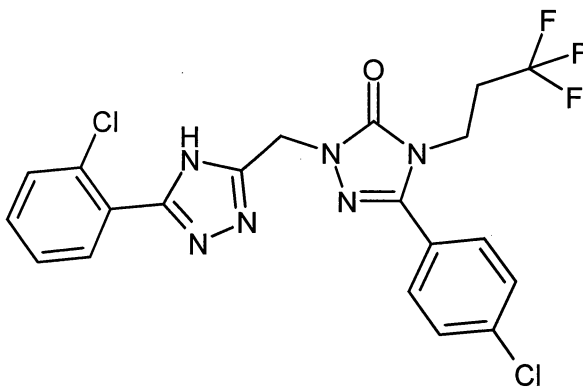
100mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 61 được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 68. Bước này tạo ra 67mg (67% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,14$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ và 558 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), $3,96$ (dd, 1H), $4,28$ - $4,34$ (m, 1H), $5,04$ - $5,14$ (m, 2H), $5,22$ - $5,32$ (m, 2H), $6,86$ (d, 1H), $7,39$ - $7,46$ (m, 2H), $7,52$ - $7,57$ (m, 1H), $7,62$ (d, 2H), $7,72$ - $7,78$ (m, 3H), $7,83$ - $7,88$ (m, 1H), $7,95$ (s, 1H).

Ví dụ 70

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-(3,3,3-triflopropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



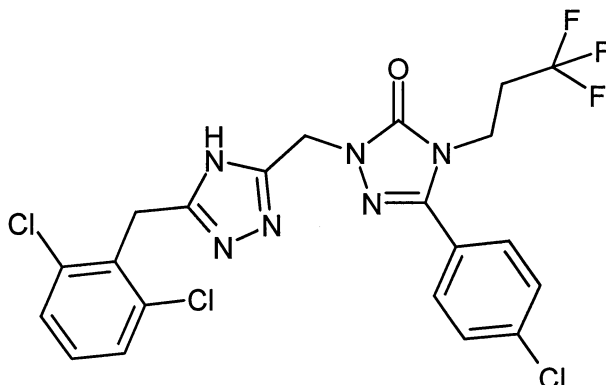
50mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 23A được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 54. Bước này tạo ra 8mg (11% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,06$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 483$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,59$ - $2,69$ (m, 2H), $4,00$ (t, 2H), $5,13$ (s, 2H), $7,42$ - $7,51$ (m, 2H), $7,56$ - $7,71$ (m, 5H), $7,75$ - $7,81$ (m, 1H), $14,25$ (br, s, 1H).

Ví dụ 71

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,6-diclobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-4-(3,3,3-triflopropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



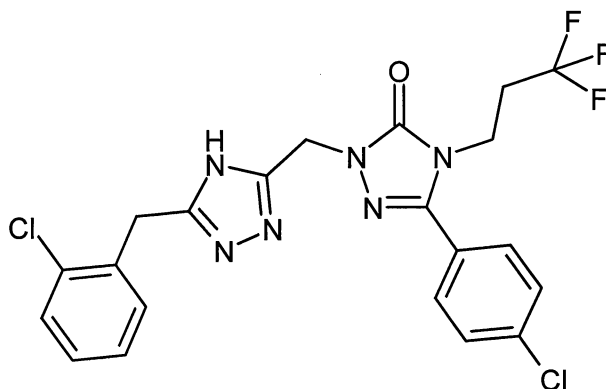
50mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 23A được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 54. Bước này tạo ra 18mg (25% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,10$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 531$ và 533 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55$ - $2,69$ (m, 2H), $3,97$ (t, 2H), $4,23$ - $4,34$ (m, 2H), $4,95$ (s, 2H), $7,31$ - $7,37$ (m, 1H), $7,48$ (d, 2H), $7,60$ - $7,68$ (m, 4H), $13,70$ (br, s, 1H).

Ví dụ 72

2-{[5-(2-Clobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflopropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



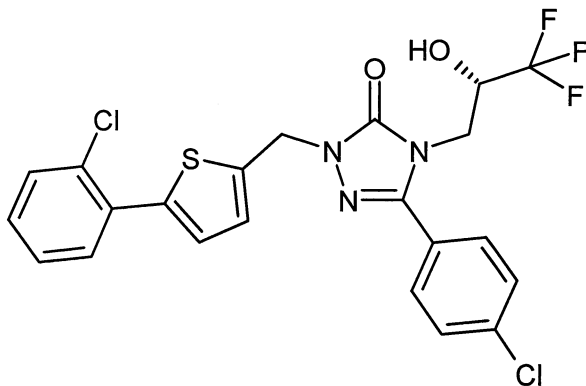
48mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 23A được cho phản ứng tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 54. Bước này tạo ra 22mg (33% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,07$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 497$ và 499 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,56-2,69 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 5H).

Ví dụ 73

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)-2-thienyl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



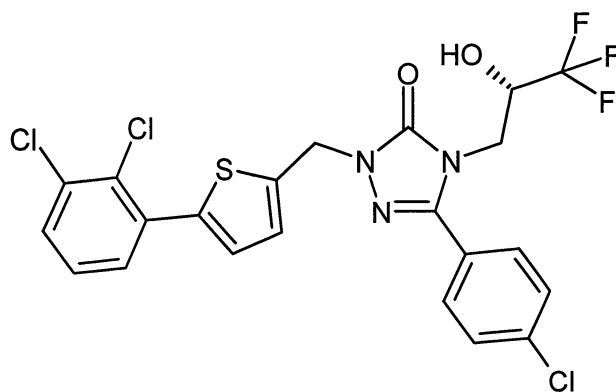
85mg (0,28mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 134mg (0,41mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 5ml axetonitril, và 113mg (0,28mmol) hợp chất từ Ví dụ 56A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, axetonitril được loại bỏ dưới áp suất giảm và 10ml nước được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 4mg (3% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,32 phút; MS [ESIpos]: m/z = 514 và 516 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,83 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 2H), 6,91 (br, s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 4H), 7,76 (d, 2H).

Ví dụ 74

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,3-diclophenyl)-2-thienyl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



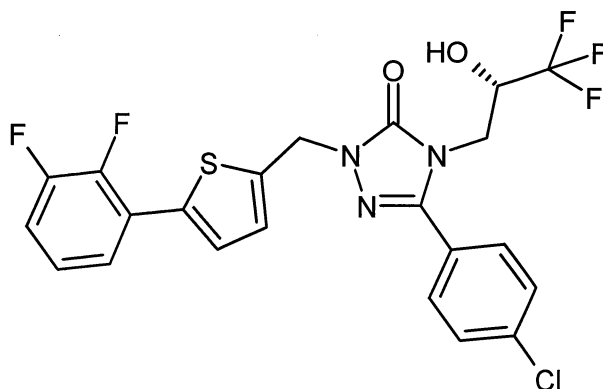
67mg (0,22mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 142mg (0,44mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 4ml axetonitril, và 70mg (0,28mmol) hợp chất từ Ví dụ 57A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 2 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, axetonitril được loại bỏ dưới áp suất giảm và 10ml nước được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 29mg (24% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,37$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 548$ và 550 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), $3,99$ (dd, 1H), $4,24$ - $4,34$ (m, 1H), $5,18$ - $5,27$ (m, 2H), $6,90$ (d, 1H), $7,17$ (d, 1H), $7,33$ (d, 1H), $7,42$ (t, 1H), $7,57$ (dd, 1H), $7,61$ - $7,67$ (m, 3H), $7,74$ - $7,79$ (m, 2H).

Ví dụ 75

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,3-diflophenyl)-2-thienyl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Trong môi trường khí argon, 84mg (0,19mmol) hợp chất từ Ví dụ 30A và 45mg (0,29mmol) axit 2,3-diflophenylboronic được hòa tan trong 2ml toluen. Sau đó, 9mg (0,01mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 8mg (0,02mmol) 2-

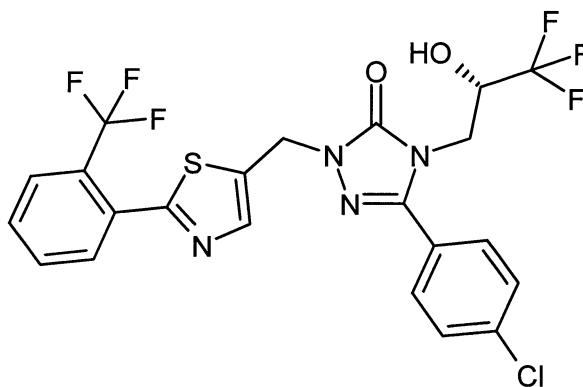
dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl và 81mg (0,38mmol) kali phosphat được bổ sung vào, và trong môi trường khí argon, hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 14 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng tại RT bằng 10ml etyl axetat và 10ml nước, Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 25mg (24% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,72$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 516$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,78$ -4,07 (m, 2H), 4,23-4,39 (m, 1H), 5,10-5,26 (m, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,17-7,59 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 1H).

Ví dụ 76

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({2-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



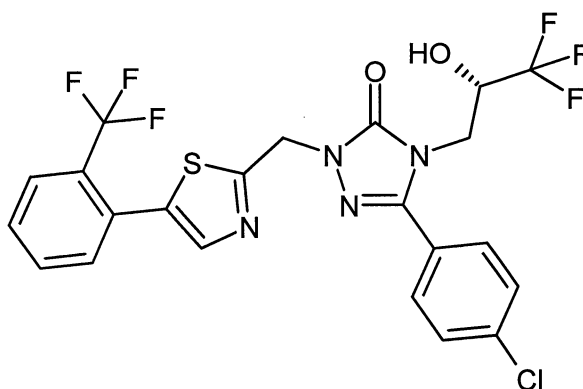
Trong môi trường khí argon, 62mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 31A và 40mg (0,21mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic được hòa tan trong 2ml toluen. 6,5mg (0,007mmol) tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, 5,6mg (0,014mmol) 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl và 60mg (0,28mmol) kali phosphat sau đó được bổ sung vào, và trong môi trường khí argon, hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C trong khoảng thời gian 48 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được pha loãng tại RT với 10ml etyl axetat và 10ml nước, pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 10mg (13% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,54$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 5,29-5,38 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ví dụ 77

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({5-[2-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



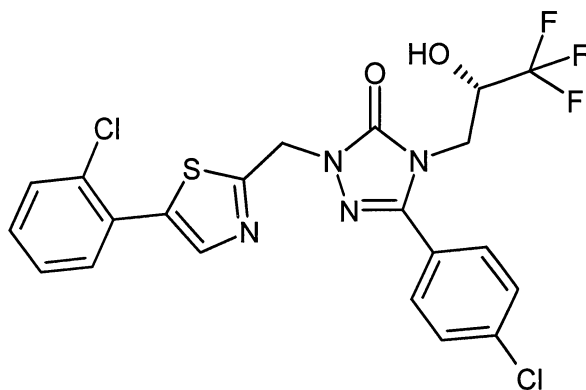
40mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 7ml axetonitril, và 66mg (0,20mmol) xesi cacbonat và 42mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 89A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng 5ml metanol và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 47mg (66% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 2,48$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,66-7,80 (m, 5H), 7,90 (d, 1H).

Ví dụ 78

5-(4-Clophenyl)-2-{{5-[2-(clophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



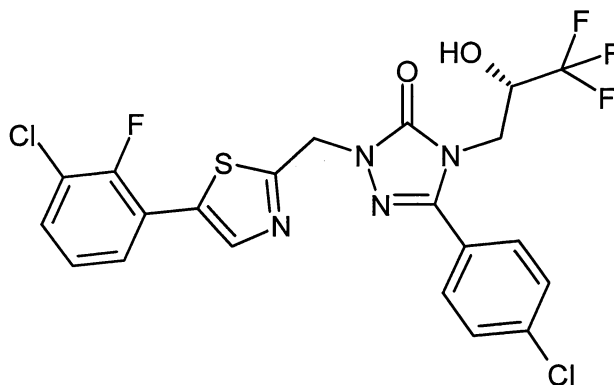
70mg (0,23mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 66mg (0,23mmol) hợp chất từ Ví dụ 88A. Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 65mg (55% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,23$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 515$ và 517 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), $4,02$ (dd, 1H), $4,24$ - $4,35$ (m, 1H), $5,39$ (s, 2H), $6,92$ (br, s, 1H), $7,44$ (dd, 2H), $7,58$ - $7,72$ (m, 4H), $7,78$ (d, 2H), $8,06$ (s, 1H).

Ví dụ 79

2- $\{[5-(3\text{-Cl-}2\text{-flophenyl})\text{-}1,3\text{-thiazol-}2\text{-yl}]metyl\}$ -5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



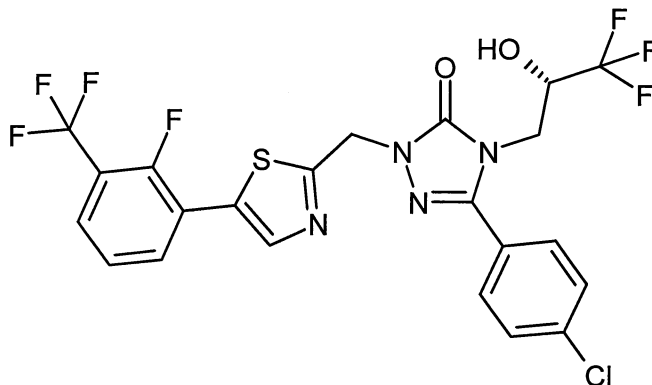
70mg (0,23mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 70mg (0,23mmol) hợp chất từ Ví dụ 90A Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 90mg (72% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,44$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ và 535 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), $4,02$ (dd, 1H), $4,25$ - $4,35$ (m, 1H), $5,37$ - $5,43$ (m, 2H), $6,92$ (s, 1H), $7,30$ - $7,36$ (m, 1H), $7,60$ - $7,67$ (m, 3H), $7,75$ - $7,82$ (m, 3H), $8,27$ (s, 1H).

Ví dụ 80

5-(4-Clophenyl)-2-({5-[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}metyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



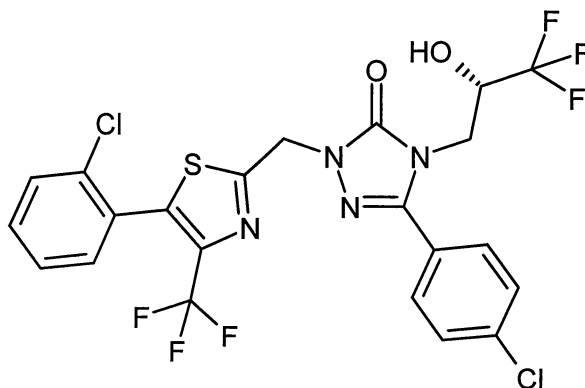
5mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 61mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 91A Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 55mg (52% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,75-7,84 (m, 3H), 8,17 (t, 1H), 8,33 (s, 1H).

Ví dụ 81

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)-4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



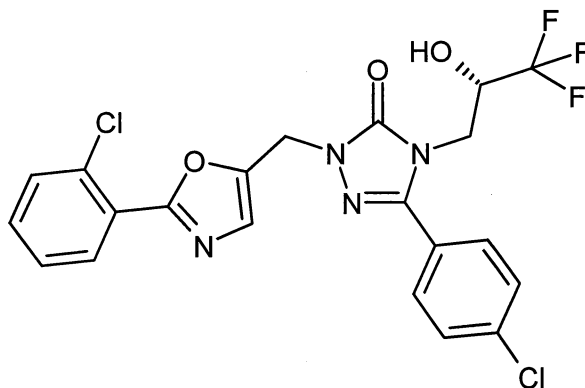
40mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 46mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 92A Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 58mg (76% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,32$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 583$ và 585 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,86 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,44-5,49 (m, 2H), 6,90 (br, s, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H).

Ví dụ 82

5-(4-Clophenyl)-2-{[2-(2-clophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



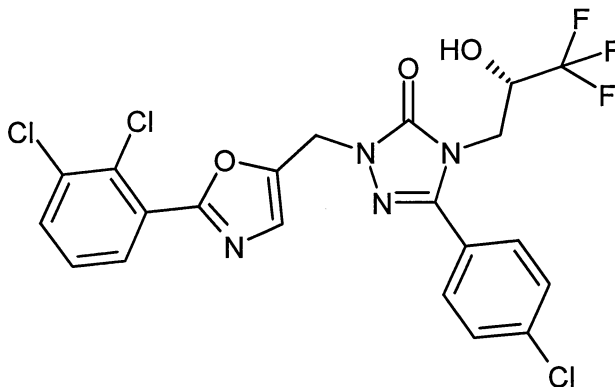
113mg (0,37mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 100mg (0,37mmol) hợp chất từ Ví dụ 54A Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 23mg (12% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 6]: R_t = 2,44 phút; MS [ESIpos]: m/z = 499 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,82 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 5,15-5,25 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H).

Ví dụ 83

5-(4-Clophenyl)-2-{[2-(2,3-diclophenyl)-1,3-oxazol-5-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



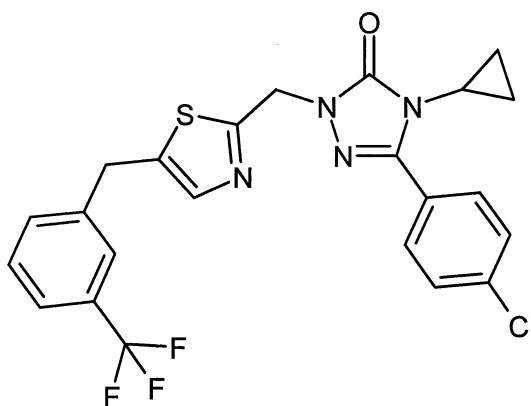
49mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 49mg (0,16mmol) hợp chất từ Ví dụ 55A tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 77. Bước này tạo ra 35mg (40% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,23$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ và 535 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 5,17-5,26 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H).

Ví dụ 84

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-1,3-thiazol-2-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



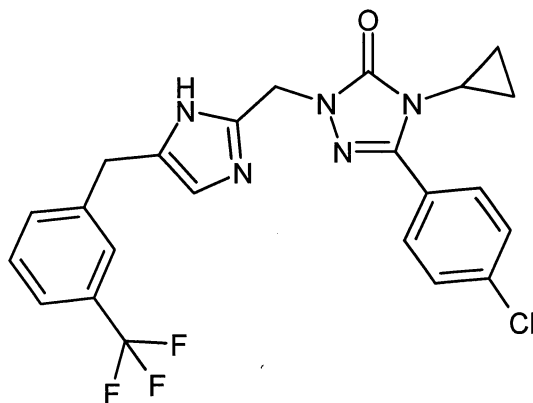
52mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 27A và 47mg (0,12mmol) 4-metoxypenyldithiophosphonic anhydrit (chất phản ứng Lawesson) được hòa tan trong 1ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân chia giữa 10ml tert-butyl methyl ete và 10ml nước. Pha hữu cơ được tách ra, trong mỗi trường hợp rửa bằng 10ml nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 50mg (97% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu.

MS [ESIpos]: $m/z = 491$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,71$ -0,81 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 2,94-3,03 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 6H), 7,69 (d, 2H).

Ví dụ 85

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-2-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



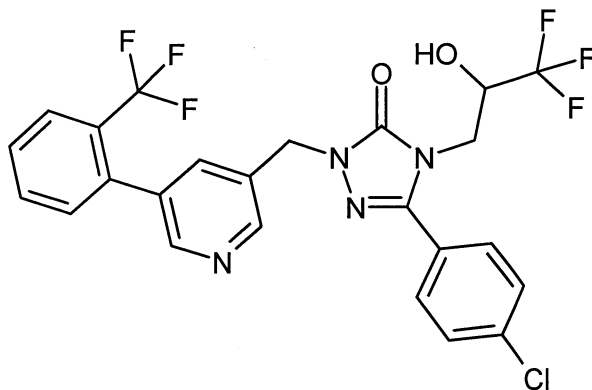
50mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 27A được hòa tan trong 1ml DMF và trộn với 23mg (0,30mmol) amoni axetat, và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong khoảng thời gian 15 phút. Sau khi làm mát, thêm 30mg (0,39mmol) amoni axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở nhiệt độ 200°C thêm 30 phút. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân chia giữa 10ml etyl axetat và 10ml nước. Pha hữu cơ được tách ra, trong mỗi trường hợp rửa bằng 10ml nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfate, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 17 mg (35% theo lý thuyết) hợp chất đích là nhựa màu hơi vàng.

MS [ESIpos]: $m/z = 474 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,65\text{-}0,82$ (br, m, 2H), 0,97-1,09 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,33-7,58 (m, 6H), 7,68 (d, 2H), 10,19 (s, 1H).

Ví dụ 86

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-({5-[2-(triflometyl)phenyl]pyridin-3-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



72mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 28A và 43mg (0,23mmol) axit 2-(triflo-metyl)phenylboronic được hòa tan trong 2ml dioxan. Trong khoảng thời gian 10 phút,

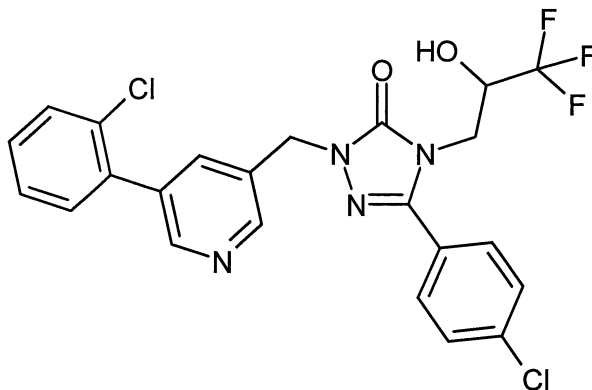
dòng argon được chuyển qua dung dịch này, và 8,7mg (0,008mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) sau đó được bổ sung trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được gia nhiệt tới sôi, và 0,15ml (0,30 mmol) dung dịch natri cacbonat trong nước 2N được bổ sung trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 36mg (44% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,18$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 543 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 5,09-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,65-7,81 (m, 5H), 7,89 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ví dụ 87

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2-clophenyl)pyridin-3-yl]metyl}-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



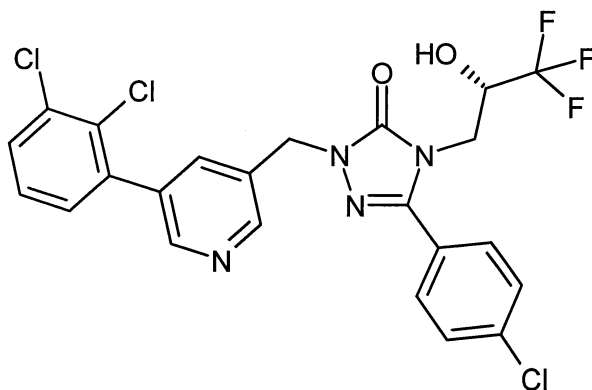
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 86, 72 mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 28A và 59mg (0,23mmol) axit 2-clophenylboronic được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 49mg (64% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,16$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 509$ và $511 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,57-8,62 (m, 2H).

Ví dụ 88

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-(2,3-diclophenyl)pyridin-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



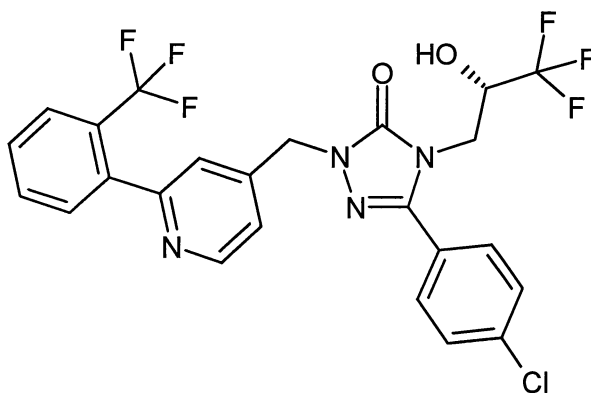
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 86, 34mg (0,07mmol) hợp chất từ Ví dụ 29A và 20mg (0,10mmol) axit 2,3-diclophenylboronic được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 26mg (69% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ và 545 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), $3,99$ (dd, 1H), $4,26$ - $4,34$ (m, 1H), $5,10$ - $5,20$ (m, 2H), $6,90$ (d, 1H), $7,42$ - $7,53$ (m, 2H), $7,60$ - $7,65$ (m, 2H), $7,71$ - $7,78$ (m, 3H), $7,86$ (t, 1H), $8,61$ (dd, 2H).

Ví dụ 89

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({2-[2-(triflometyl)phenyl]-pyridin-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



145mg (0,46mmol) hợp chất từ Ví dụ 64A được hòa tan trong 3ml axetonitril, và 141mg (0,46mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 224mg (0,69mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, chất rắn được lọc ra và súc qua một ít axetonitril.

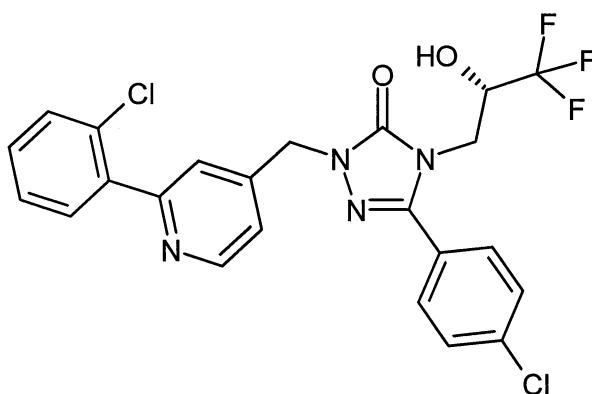
Dưới áp suất giảm, dịch lọc được giảm tới thể tích khoảng 2ml, 0,1ml axit clohydric 1N được bổ sung vào và sản phẩm được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 49mg (20% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 2H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,09-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

Ví dụ 90

5-(4-Clophenyl)-2-{[2-(2-clophenyl)pyridin-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



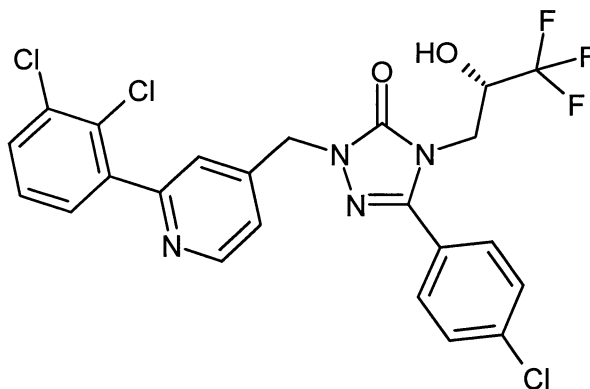
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 89, 261mg (0,85mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 240mg (0,85mmol) hợp chất từ Ví dụ 65A được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 249mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,28$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 509$ và 511 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,87$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,68 (d, 1H).

Ví dụ 91

5-(4-Clophenyl)-2-{[2-(2,3-diclophenyl)pyridin-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



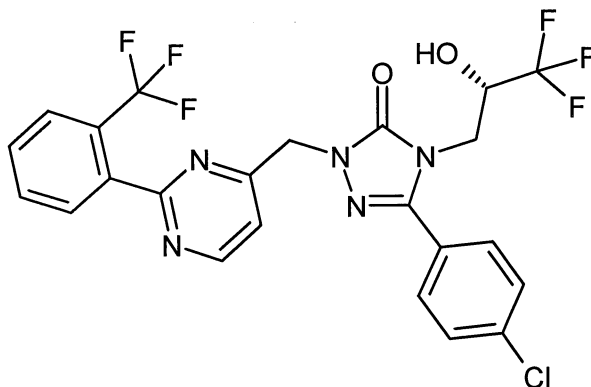
81mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 66A được hòa tan trong 3ml axetonitril và 79mg (0,26mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 125mg (0,38mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian thêm 16 giờ. Sau đó, chất rắn được lọc ra và súc qua một ít axetonitril. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 79mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,21$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ và 545 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,67 (d, 1H).

Ví dụ 92

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({2-[2-(triflometyl)phenyl]-pyrimidin-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



303mg (0,19mmol) hợp chất từ Ví dụ 80A (độ tinh khiết khoảng 20%) được hòa tan trong 2ml axetonitril, và 65mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 93mg (0,29mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C

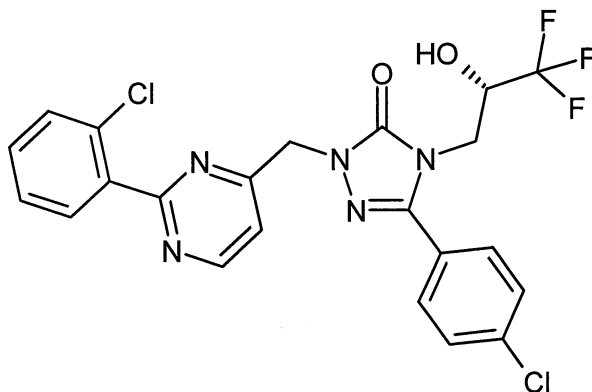
trong khoảng thời gian 2,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian thêm 96 giờ. Sau đó, chất rắn được lọc ra và súc qua một ít axetonitril. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 19mg hợp chất đích, mà được tinh chế bằng sắc ký tiếp trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 7:3, sau đó là 1:1). Bước này tạo ra 8mg (7% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,32$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 544$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 5,13-5,26 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,69-7,83 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 8,93 (d, 1H).

Ví dụ 93

5-(4-Clophenyl)-2-{[2-(2-clophenyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



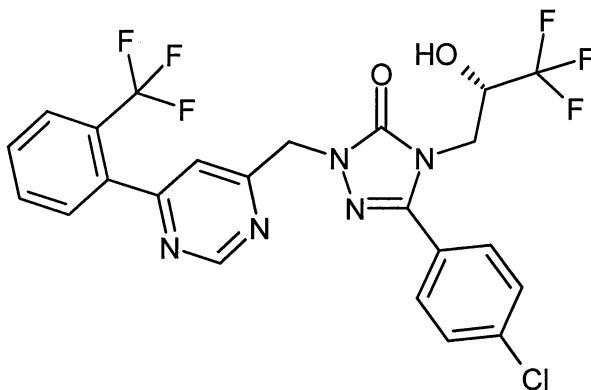
259mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 81A (độ tinh khiết khoảng 20%) được hòa tan trong 2ml axetonitril, và 62mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 89mg (0,27mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 2,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian thêm 96 giờ. Sau đó, chất rắn được lọc ra và súc qua một ít axetonitril. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 31mg hợp chất đích, mà được tinh chế bằng sắc ký tiếp trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 7:3, sau đó là 1:1). Bước này tạo ra 23mg (22% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 510$ và 512 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,87 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,94 (d, 1H).

Ví dụ 94

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({6-[2-(triflometyl)phenyl]-pyrimidin-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



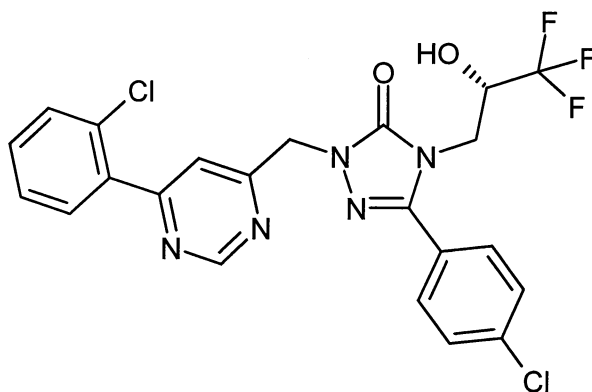
37mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 82A được hòa tan trong 2ml axetonitril, và 39mg (0,13mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 57mg (0,18mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, chất rắn được lọc ra và súc qua một ít axetonitril. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Sản phẩm thu được tiếp tục tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 4:1, sau đó là t3:2). Bước này tạo ra 28mg (41% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: R_t = 2,34 phút; MS [ESIpos]: m/z = 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,86 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,27-4,34 (m, 1H), 5,17-5,29 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,24 (d, 1H).

Ví dụ 95

5-(4-Clophenyl)-2-{{6-(2-clophenyl)pyrimidin-4-yl}metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



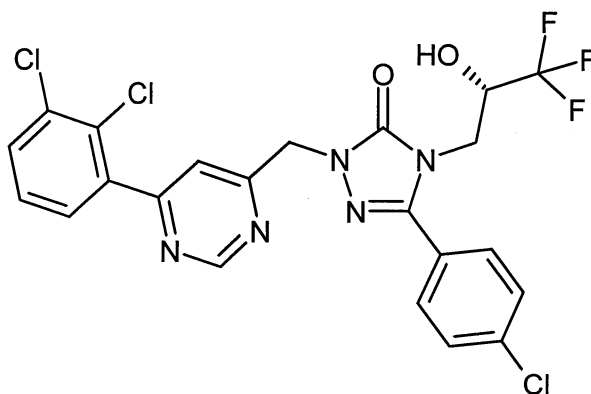
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 94, 27mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 83A và 32mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 29mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 510$ và $512 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,19-5,29 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 4H), 7,72 (d, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 9,27 (d, 1H).

Ví dụ 96

5-(4-Clophenyl)-2-{[6-(2,3-diclophenyl)pyrimidin-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



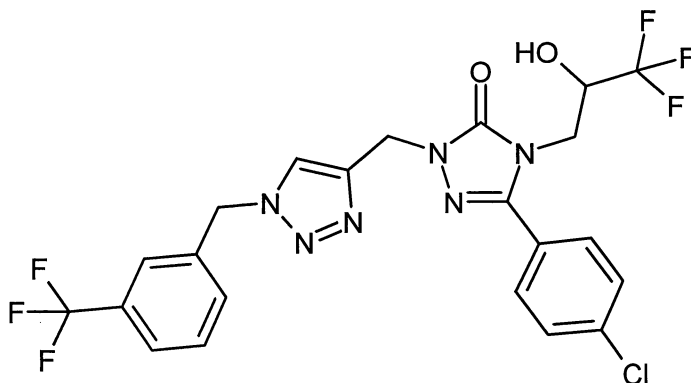
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 94, 23 mg (0,07 mmol) hợp chất từ Ví dụ 84A và 24mg (0,08mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với nhau. Bước này tạo ra 29mg (66% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 6]: $R_t = 2,54$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 544$ và $546 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,26-4,38 (m, 1H), 5,18-5,30 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 9,29 (d, 1H).

Ví dụ 97

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-({1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



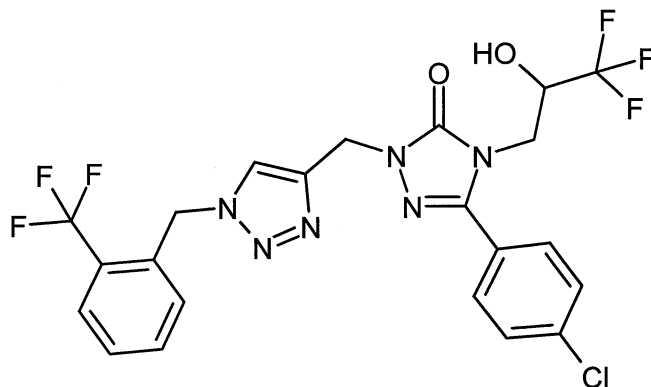
Đầu tiên, 29mg (0,12mmol) 3-(triflometyl)benzyl bromua được nạp vào 1ml axetonitril, và 8mg (0,12mmol) natri azit được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. 0,24mg (0,012mmol) đồng (II) axetat monohydrat và 50mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 13A sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 11 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua một ít silicagel, sản phẩm được rửa giải với khoảng 10ml etyl axetat, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 52mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91$ - $3,99$ (m, 1H), $3,98$ - $4,05$ (m, 1H), $4,46$ - $4,56$ (m, 1H), $5,15$ (q, 2H), $5,34$ (d, 1H), $5,51$ - $5,61$ (m, 2H), $7,41$ - $7,59$ (m, 8H), $7,63$ (d, 1H).

Ví dụ 98

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-({1-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



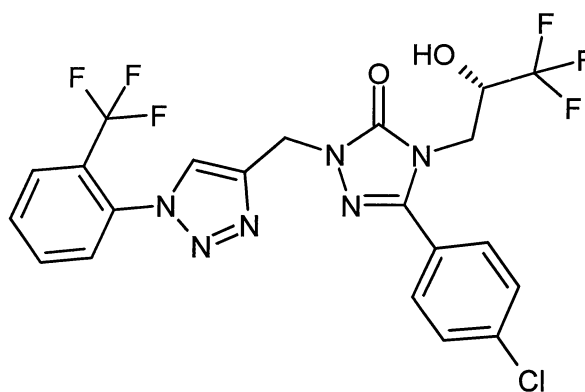
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 97, 50mg (0,14mmol) hợp chất từ Ví dụ 13A tạo ra 54mg (68% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91$ - $3,99$ (m, 1H), $3,99$ - $4,06$ (m, 1H), $4,46$ - $4,57$ (m, 1H), $5,16$ (q, 2H), $5,31$ (d, 1H), $5,72$ (s, 2H), $7,20$ (d, 1H), $7,42$ - $7,58$ (m, 7H), $7,72$ (d, 1H).

Ví dụ 99

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({1-[2-(triflometyl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



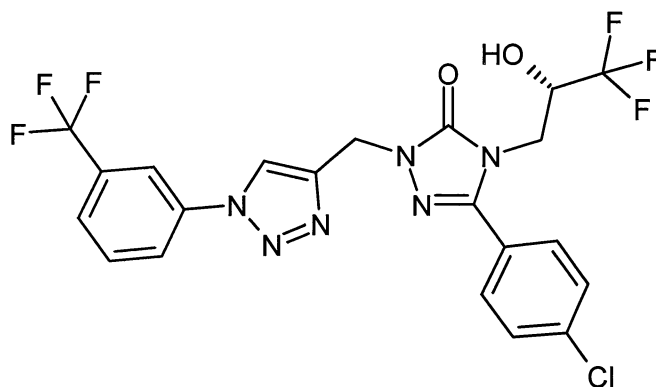
Đầu tiên, 20mg (0,31mmol) natri azit được nạp vào 1ml metanol, và 58mg (0,31mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic và 6mg (0,03mmol) đồng (II) axetat monohydrat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 18 giờ, 30mg (0,15mmol) muối natri của axit L-ascorbic và 117mg (0,34mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian thêm 18 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml nước và 10ml etyl axetat, và 5ml dung dịch natri hydroxit trong nước 0,1N với sự khuấy. Sau khi tách pha, pha nước được chiết ba lần nữa mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 5:1, sau đó là 1:2). Bước này tạo ra 117mg (71% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,83 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 5,12-5,23 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,68-7,79 (m, 3H), 7,81-7,96 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ví dụ 100

5-(4-Clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2-({1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



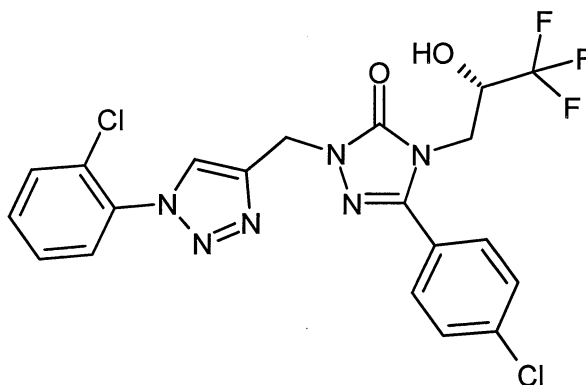
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 99, 117mg (0,34mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A tạo ra 138mg (84% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,33 phút; MS [ESIpos]: m/z = 533 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,83 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 5,13-5,22 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,81-7,90 (m, 2H), 8,24-8,32 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

Ví dụ 101

5-(4-Clophenyl)-2-{{1-(2-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



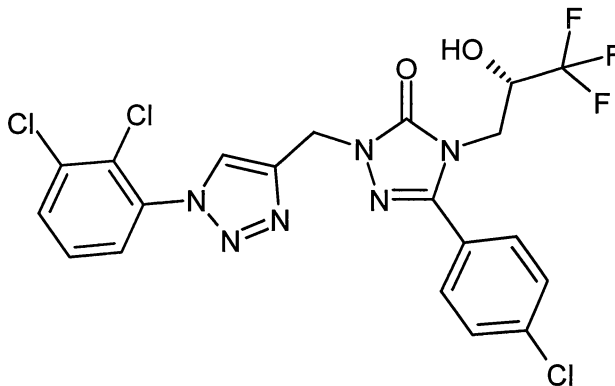
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 99, 75mg (0,22mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A tạo ra 56mg (55% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: R_t = 1,09 phút; MS [ESIpos]: m/z = 499 và 501 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,13-5,22 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,55-7,70 (m, 5H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,54 (s, 1H).

Ví dụ 102

5-(4-Clophenyl)-2-{[1-(2,3-diclophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



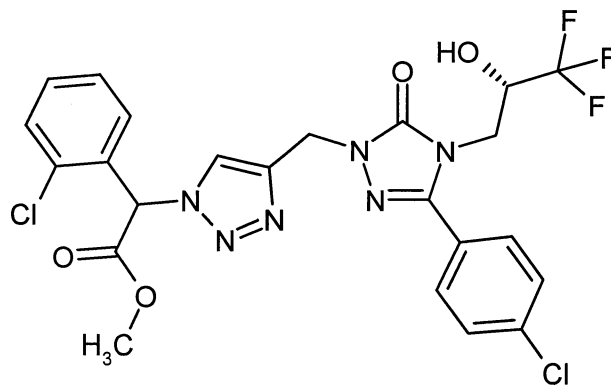
124mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A được hòa tan trong 2ml axetonitril, và 0,6mg (0,003mmol) đồng (II) axetat monohydrat và 56mg (0,30mmol) 1-azido-2,3-diclobenzen được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp thô được để mát tới nhiệt độ trong phòng và lọc qua một ít silicagel. Sản phẩm được rửa giải với và dung môi thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 1:1). Bước này tạo ra 61mg (31% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ và 535 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,13-5,23 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ví dụ 103

Metyl (2-clophenyl)[4-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]axetat



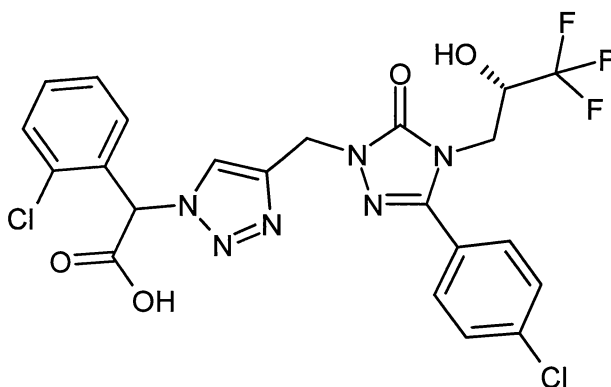
Đầu tiên, 361mg (1,37mmol) methyl bromo(2-clophenyl)axetat được nạp vào 10ml axetonitril, và 89mg (1,37mmol) natri azit được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. 2,7mg (0,14mmol) đồng (II) axetat monohydrat và 569mg (1,64mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua một ít silicagel, sản phẩm được rửa giải với khoảng 10ml etyl axetat, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 8:1 → 6:1 → 4:1 → 2:1 → 1:1). Bước này tạo ra 496mg (53% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,13$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ và 573 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,76$ (s, 3H), 3,81 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ví dụ 104

Axit (2-Clophenyl)[4-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]axetic



49mg (0,09mmol) hợp chất từ Ví dụ 103 được hòa tan trong 2ml metanol, và 193μl (0,9mmol) dung dịch lithi hydroxit trong nước 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp

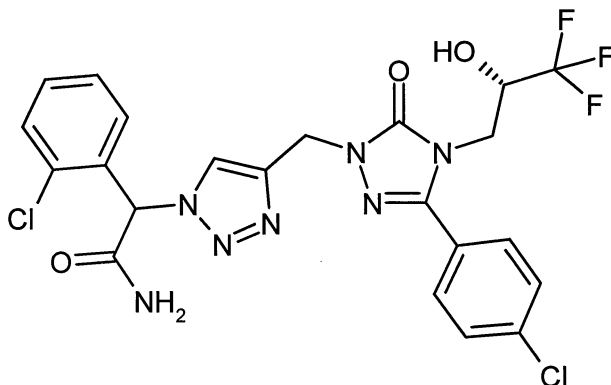
được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong 5ml nước và dung dịch được chiết một lần bằng 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được axit hóa với 0,2ml axit clohydric 1N và chiết hai lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bước này tạo ra 40mg (83% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,95$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ và 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,80$ (dd, 1H), $3,96$ (dd, 1H), $4,26$ - $4,31$ (m, 1H), $5,03$ - $5,10$ (m, 2H), $6,90$ (dd, 1H), $6,94$ (s, 1H), $7,42$ - $7,51$ (m, 3H), $7,54$ - $7,58$ (m, 1H), $7,59$ - $7,65$ (m, 2H), $7,73$ (d, 2H), $8,22$ (d, 1H).

Ví dụ 105

2-(2-Clophenyl)-2-[4-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]axetamit



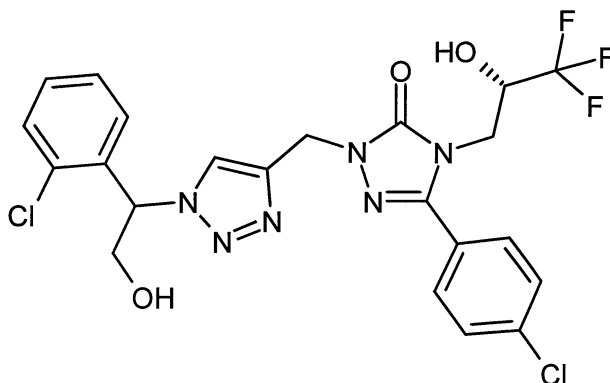
Ban đầu, 25mg (0,045mmol) hợp chất từ Ví dụ 104 được nạp vào 1ml DMF, và 9mg (0,058mmol) HOBt và 11mg (0,058mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 0,5ml (0,90mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 35% trong nước) được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp, không có bước trung gian khác, bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 10mg (40% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 0,99$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ và 558 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,75$ - $3,85$ (m, 1H), $3,91$ - $4,00$ (m, 1H), $4,23$ - $4,31$ (m, 1H), $5,03$ (s, 2H), $6,76$ (s, 1H), $6,90$ (d, 1H), $7,47$ (br, s, 3H), $7,55$ (m, 1H), $7,59$ - $7,65$ (m, 2H), $7,71$ (d, 3H), $7,85$ (m, 1H), $8,08$ (br, s, 1H).

Ví dụ 106

5-(4-Clophenyl)-2-({1-[1-(2-clophenyl)-2-hydroxyetyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}metyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



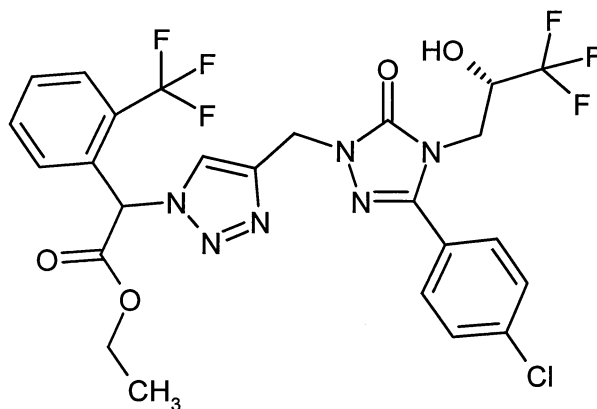
48mg (0,084mmol) hợp chất từ Ví dụ 103 được hòa tan trong 2ml THF, và 88μl (0,088mmol) dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua trong THF được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Để tinh chế, 2ml dung dịch natri kali tartrat trong nước bão hòa được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 5ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 8mg (18% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,20$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ và $545 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 5,45 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ví dụ 107

Etyl [4-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl][2-(triflometyl)phenyl]axetat



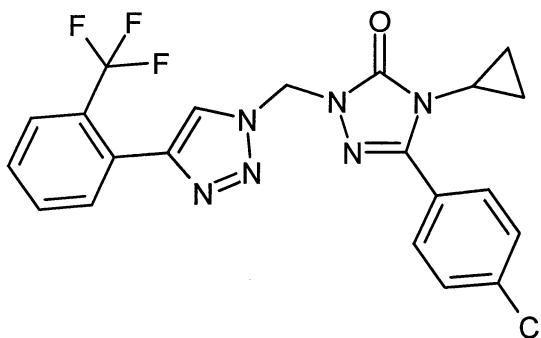
Đầu tiên 158mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 98A (độ tinh khiết khoảng 30%) được nạp vào 2ml axetonitril, và 9,9mg (0,15mmol) natri azit được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. 0,3mg (0,002mmol) đồng (II) axetat monohydrat và 63mg (0,18mmol) hợp chất từ Ví dụ 14A sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong khoảng thời gian 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua một ít silicagel, sản phẩm được rửa giải với khoảng 10ml etyl axetat, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 9mg (8% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,36$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 619$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,13$ (t, 3H), 3,81 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,17-4,31 (m, 3H), 5,01-5,11 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,59-7,75 (m, 6H), 7,77-7,88 (m, 2H), 8,29 (d, 1H).

Ví dụ 108

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({4-[2-(triflometyl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



60mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 122A được hòa tan trong 2ml axetonitril, 14mg (0,21mmol) natri azit được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

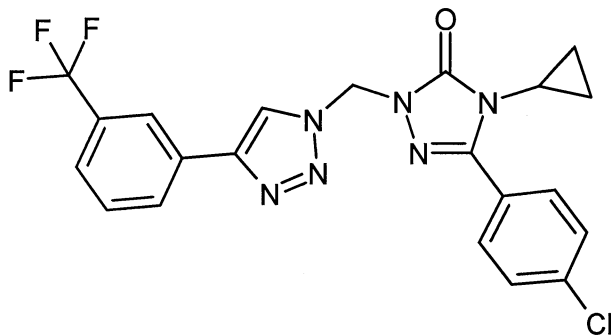
phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. 0,4mg (0,002mmol) đồng(II) axetat monohydrat và 43mg (0,25mmol) 1-ethynyl-2-(triflometyl)benzen sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, 10ml etyl axetat được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần mỗi lần với 5ml nước. Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 48mg (45% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,15$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,57-0,63$ (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,74-7,84 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ví dụ 109

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({4-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



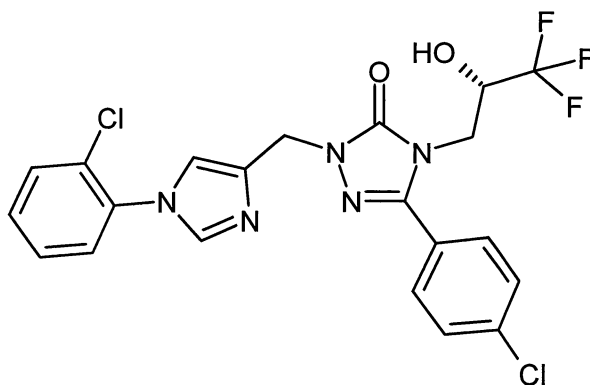
Tong tự như quy trình điều chế hợp chất trong Ví dụ 108, 60mg (0,21mmol) hợp chất từ Ví dụ 122A tạo ra 21mg (21% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,19$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 461$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,59-0,64$ (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,19-8,26 (m, 2H), 8,91 (s, 1H).

Ví dụ 110

5-(4-Clophenyl)-2-{{1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-4-yl}metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



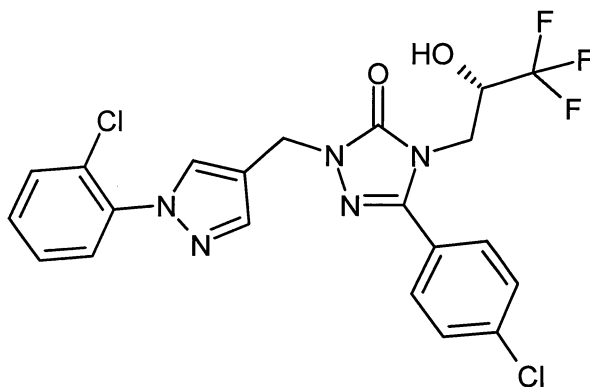
19mg (0,06mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 5ml axetonitril, và 17mg (0,13mmol) kali cacbonat và 17mg (0,06mmol) hợp chất từ Ví dụ 42A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 2 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, 5ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 5ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 4mg (12% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,04$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 498$ và $500 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), $3,99$ (dd, 1H), $4,27$ - $4,37$ (m, 1H), $4,89$ - $4,96$ (m, 2H), $6,92$ (br, s, 1H), $7,37$ (s, 1H), $7,47$ - $7,57$ (m, 3H), $7,62$ (d, 2H), $7,67$ - $7,72$ (m, 1H), $7,76$ (d, 2H), $7,87$ (s, 1H).

Ví dụ 111

5-(4-Clophenyl)-2-{[1-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



27mg (0,09mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được hòa tan trong 2ml axetonitril, và 58mg (0,18mmol) xesi cacbonat và 24mg (0,09mmol) hợp chất từ Ví dụ 43A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 2 giờ và sau đó

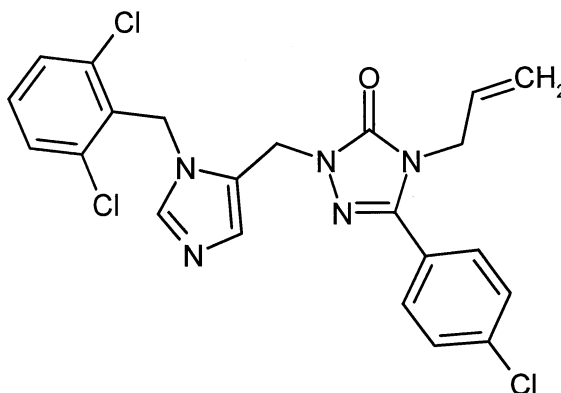
ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, 5ml nước được bổ sung vào và Hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa một lần với 5ml dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 25mg (56% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,11$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 498$ và $500 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), $3,98$ (dd, 1H), $4,31$ (d, 1H), $4,92$ - $5,01$ (m, 2H), $6,90$ (d, 1H), $7,45$ - $7,52$ (m, 2H), $7,55$ - $7,70$ (m, 4H), $7,73$ - $7,79$ (m, 3H), $8,16$ (s, 1H).

Ví dụ 112

4-Allyl-5-(4-clophenyl)-2- $\{[1-(2,6\text{-diclophenyl})\text{-}1\text{H-imidazol-}5\text{-yl]metyl}\}$ -2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



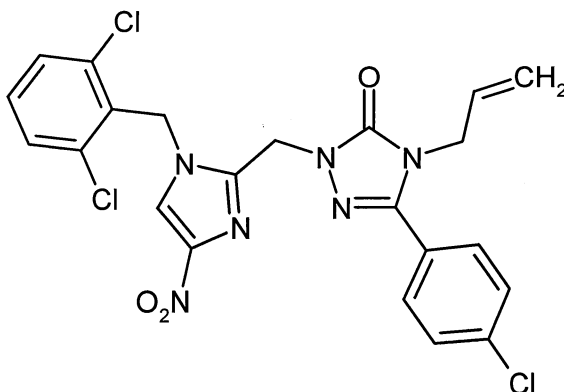
41mg (0,17mmol) hợp chất từ Ví dụ 12A được hòa tan trong 2ml DMF, và 48mg (0,17mmol) hợp chất từ Ví dụ 40A và 85mg (0,26mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng 1ml metanol và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 4mg (5% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,01$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 474$ và $476 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,35$ (d, 2H), $4,98$ (s, 2H), $5,09$ (d, 1H), $5,23$ (d, 1H), $5,29$ - $5,42$ (m, 2H), $5,83$ - $5,96$ (m, 1H), $7,07$ (s, 1H), $7,22$ - $7,29$ (m, 1H), $7,34$ - $7,43$ (m, 4H), $7,50$ - $7,61$ (m, 3H).

Ví dụ 113

4-Allyl-5-(4-clophenyl)-2- {[1-(2,6-diclobenzyl)-4-nitro-1H-imidazol-2-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



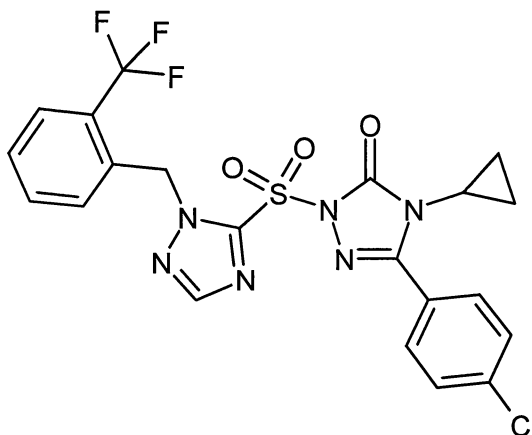
110mg (0,47mmol) hợp chất từ Ví dụ 12A được hòa tan trong 10ml DMF, và 150mg (0,47mmol) hợp chất từ Ví dụ 41A và 229mg (0,70mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào khoảng 25ml nước đá và được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Điều này dẫn đến sự tạo thành của chất kết tủa mà được lọc bằng cách hút tạo chân không và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 120mg (44% theo lý thuyết) hợp chất đích có độ tinh khiết 90%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,35$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 519$ và $521 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,31\text{-}4,45$ (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,80-5,92 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 6H), 7,77 (s, 1H).

Ví dụ 114

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({1-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}sulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



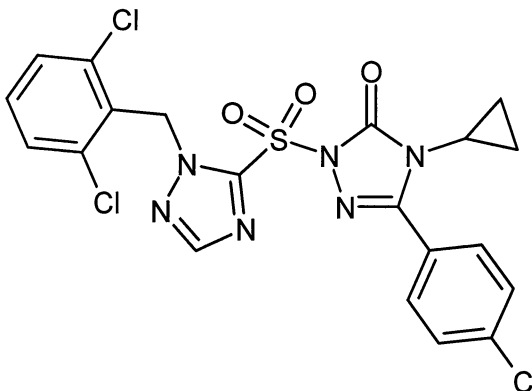
37mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 93A được hòa tan trong 3ml diclometan, và 21 μ l (0,13mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào. 30mg (0,13mmol) 2-(triflometyl)benzyl bromua hòa tan trong 1ml diclometan sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 33mg (63% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,57$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 525$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,72-0,78$ (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 2,94 (tt, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 3H), 8,11 (s, 1H).

Ví dụ 115

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[[1-(2,6-diclobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]sulfonyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



37mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 93A được hòa tan trong 3ml diclometan, và 21 μ l (0,13mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào. 30mg (0,13mmol) 2,6-diclobenzyl bromua hòa tan trong 1ml diclometan sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế,

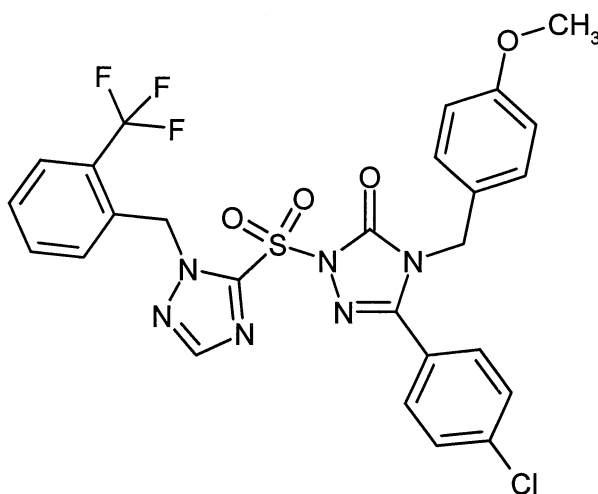
hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 39mg (74% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,41$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 525$ và $527 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,73\text{-}0,79$ (m, 2H), $0,98\text{-}1,05$ (m, 2H), $2,95$ (tt, 1H), $5,72$ (s, 2H), $7,30\text{-}7,36$ (m, 1H), $7,37\text{-}7,43$ (m, 2H), $7,46$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $8,10$ (s, 1H).

Ví dụ 116

5-(4-Clophenyl)-4-(4-metoxybenzyl)-2-({1-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}sulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



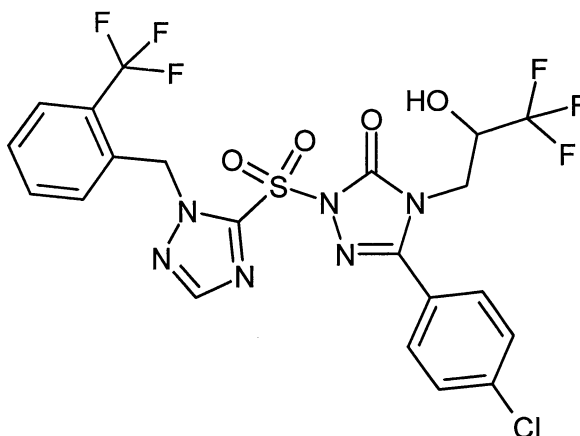
334mg (0,75mmol) hợp chất từ Ví dụ 94A được hòa tan trong 5ml diclometan, và 154 μl (0,93mmol) N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào. 223mg (0,93mmol) 2-(triflometyl)benzyl bromua hòa tan trong 0,5ml diclometan sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 245mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,44$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 605 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,77$ (s, 3H), $4,81$ (s, 2H), $5,61$ (s, 2H), $6,78$ (d, 2H), $7,03$ (d, 2H), $7,35\text{-}7,43$ (m, 5H), $7,48\text{-}7,58$ (m, 2H), $7,74$ (d, 1H), $8,12$ (s, 1H).

Ví dụ 117

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-({1-[2-(triflometyl)benzyl]-1H-1,2,4-triazol-5-yl}sulfonyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



50mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 95A cùng với 50mg (0,16mmol) xesi cacbonat được hòa tan trong 0,5ml DMF, và 30mg (0,16mmol) 3-bromo-1,1,1-triflopropan-2-ol được bổ sung vào. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong khoảng thời gian 8 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng 0,5ml axetonitril và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 15mg (22% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 2,61$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 597$ ($M+H$)⁺

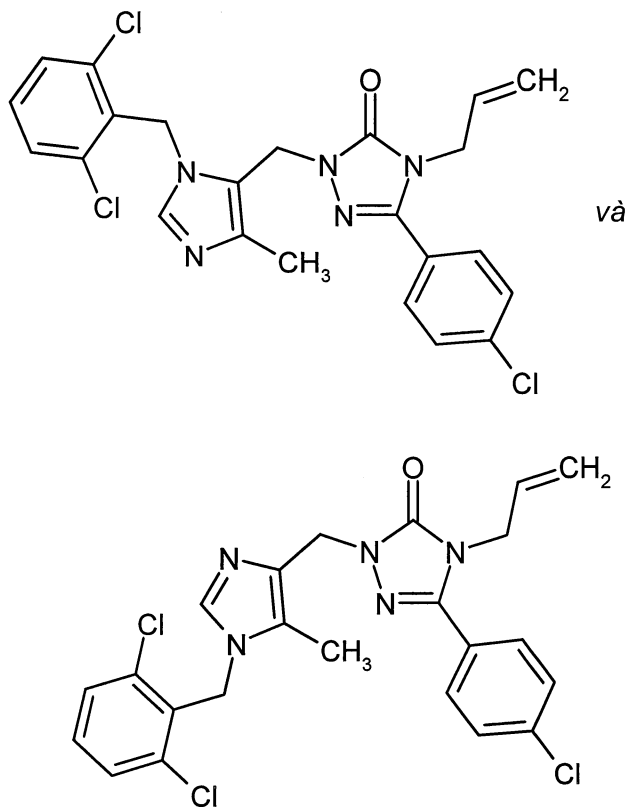
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ví dụ 118

4-Allyl-5-(4-clophenyl)-2-{[1-(2,6-diclobenzyl)-4-metyl-1H-imidazol-5-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

và

4-allyl-5-(4-clophenyl)-2-{[1-(2,6-diclobenzyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-yl]metyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân vị trí)



110mg (0,33mmol) hợp chất từ Ví dụ 96A cùng với 88mg (0,37mmol) 2,6-diclobenzyl bromua được hòa tan trong 5ml DMF, và 130mg (0,40mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 6 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng 1ml metanol và được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 9mg (6% theo lý thuyết) hỗn hợp gồm hợp chất tiêu đề ở dạng chất đồng phân vị trí với tỷ lệ khoảng 1:1.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,08$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 488 / 490 (M+H)^+$ và $R_t = 1,10$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 488 / 490 (M+H)^+$

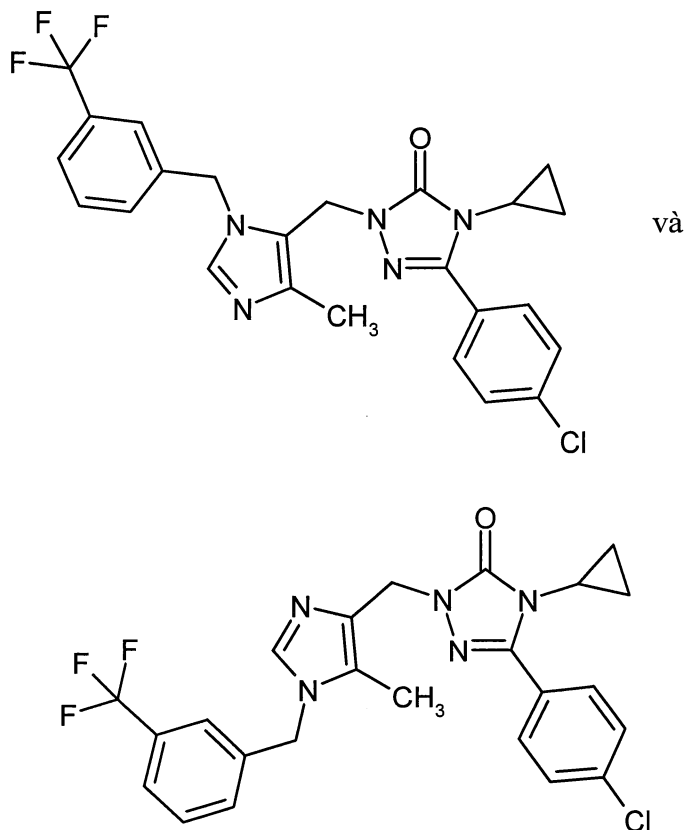
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,38$ và $2,42$ (2s, 3H), 4,30-4,41 (m, 2H), 4,97 và 5,49 (2s, 2H), 5,05-5,32 (m, 4H), 5,84-5,95 (m, 1H), 6,97 và 7,13 (2s, 1H), 7,24-7,47 (m, 5H), 7,49-7,58 (m, 2H).

Ví dụ 119

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({4-metyl-1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

và

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-({5-metyl-1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-4-yl}metyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (hỗn hợp chất đồng phân vị trí)



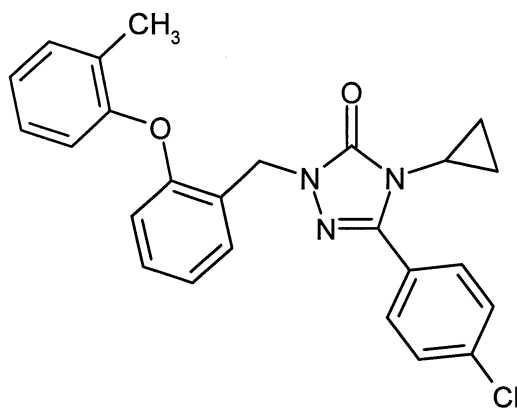
40mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 97A cùng với 88mg (0,37mmol) 3-(triflometyl)benzyl bromua được hòa tan trong 3ml DMF, và 47mg (0,15mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Để tinh chế, sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm loãng bằng 5ml nước và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được thấm hút trong 4ml metanol và được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 20mg (32% theo lý thuyết) hỗn hợp gồm các hợp chất để mục ở dạng chất đồng phân vị trí với tỷ lệ khoảng 1:1,8.

LC/MS [Phương pháp 5]: $R_t = 1,75$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 488$ ($M+H$)⁺ và $R_t = 1,89$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 488$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,53$ - $0,59$ và $0,70$ - $0,76$ (2m, 2H), $0,91$ - $1,03$ (m, 2H), $2,21$ và $2,40$ (2s, 3H), $2,80$ và $2,94$ (2tt, 1H), $4,82$ và $4,93$ (2s, 2H), $5,30$ và $5,43$ (2s, 2H), $7,11$ và $7,19$ (2d, 1H), $7,31$ - $7,52$ (m, 6H), $7,54$ - $7,59$ và $7,66$ - $7,70$ (2m, 2H).

Ví dụ 120

5-(4-Clophenyl)-4-xyclopropyl-2-[2-(2-metylphenoxy)benzyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



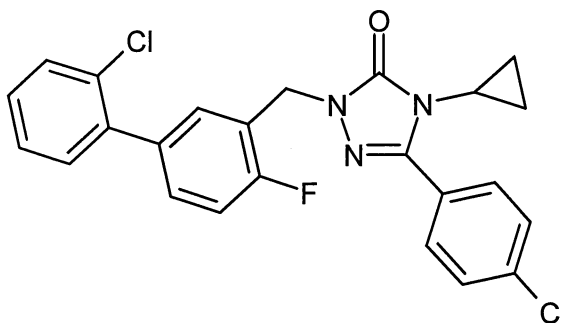
100mg (0,25mmol) hợp chất từ Ví dụ 99A, 53mg (0,49mmol) o-cresol và 91mg (0,74mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridin được hòa tan trong 5ml axetonitril, và 39mg (0,62mmol) bột đồng và 49mg (0,62mmol) đồng(II) oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và lọc qua silicagel, và rửa được súc qua một ít etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 25mg (23% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,33$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 432$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,34-0,44$ (m, 2H), 0,76-0,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,05 (tt, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,59-6,71 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

Ví dụ 121

2-[(2'-Clo-4-flobiphenyl-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-xyclopropyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



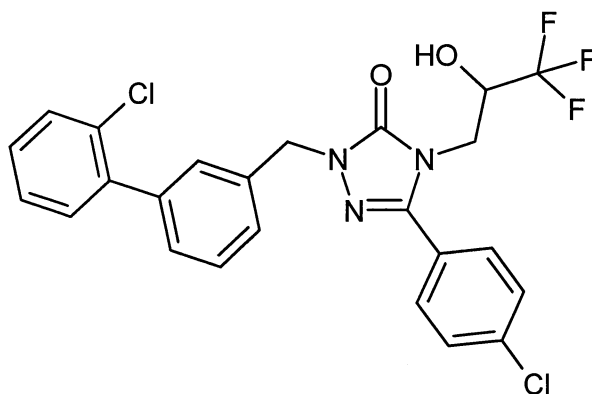
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 89mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 100A được cho phản ứng với 59mg (0,23mmol) axit 2-clophenylboronic. Bước này tạo ra 51mg (73% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,35$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 454$ và $456 (M+H)^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,54-0,61$ (m, 2H), $0,84-0,91$ (m, 2H), $3,14-3,20$ (m, 1H), $5,04$ (s, 2H), $7,28-7,36$ (m, 1H), $7,37-7,47$ (m, 5H), $7,53-7,59$ (m, 3H), $7,77$ (d, 2H).

Ví dụ 122

2-[(2'-Clobiphenyl-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



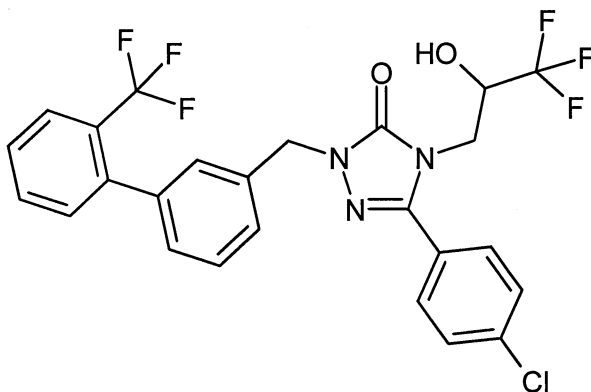
72mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 101A và 59mg (0,23mmol) axit 2-clophenylboronic được hòa tan trong 2ml dioxan. Dòng khí argon được chuyển qua dung dịch này trong khoảng thời gian 10 phút, và 8,7mg (0,008mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung vào trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được gia nhiệt tới sôi, và 0,15ml (0,30mmol) dung dịch natri cacbonat trong nước 2N được bổ sung trong môi trường khí argon. Sau đó, hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 51mg (61% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,30$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 508 (M+H)^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), $4,00$ (dd, 1H), $4,26-4,34$ (m, 1H), $5,01-5,13$ (m, 2H), $6,88$ (d, 1H), $7,32-7,50$ (m, 7H), $7,54-7,59$ (m, 1H), $7,62$ (d, 2H), $7,74$ (d, 2H).

Ví dụ 123

5-(4-Clophenyl)-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2-[[2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl]-metyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



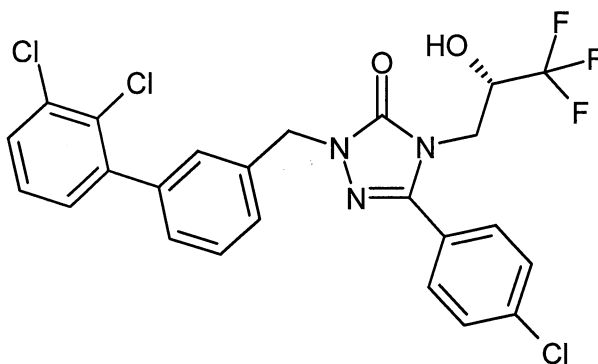
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 72mg (0,15mmol) hợp chất từ Ví dụ 101A được cho phản ứng với 43mg (0,23mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic. Bước này tạo ra 49mg (58% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,31$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 542$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,99-5,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 3H), 7,83 (d, 1H).

Ví dụ 124

5-(4-Clophenyl)-2-[(2',3'-diclobiphenyl-3-yl)metyl]-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



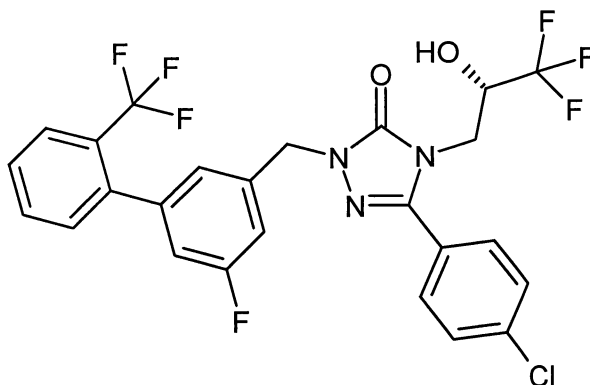
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 94mg (0,20mmol) hợp chất từ Ví dụ 102A được cho phản ứng với 56mg (0,23mmol) axit 2,3-diclobiphenylboronic. Bước này tạo ra 48mg (45% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,54$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 542$ và 544 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H).

Ví dụ 125

5-(4-Clophenyl)-2-{[5-flo-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



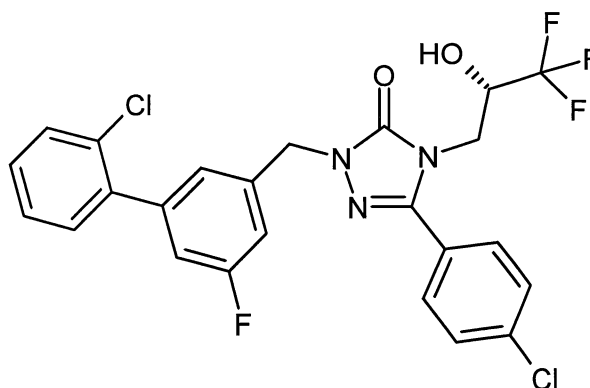
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 59mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 103A được cho phản ứng với 36mg (0,18mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic. Bước này tạo ra 43mg (64% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,34$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 560$ ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,03-5,14 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).

Ví dụ 126

2-[(2'-Clo-5-flobiphenyl-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



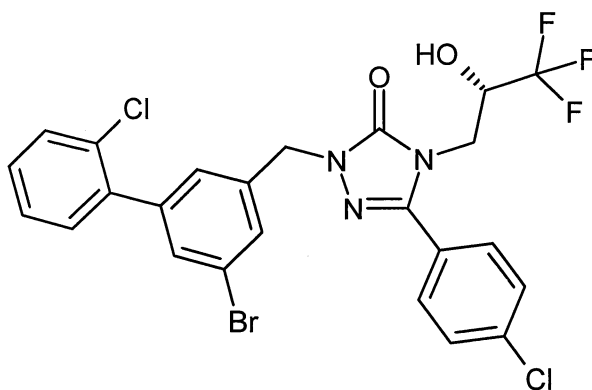
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 59mg (0,12mmol) hợp chất từ Ví dụ 103A được cho phản ứng với 28mg (0,18mmol) axit 2-clophenylboronic. Bước này tạo ra 34mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,34$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 526$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,75 (d, 2H).

Ví dụ 127

2-[(5-Bromo-2'-clobiphenyl-3-yl)metyl]-5-(4-clophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



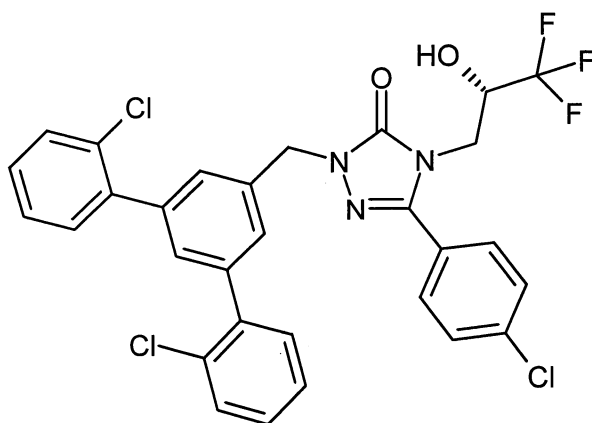
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 91, 109mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 128mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 117A. Bước này tạo ra 148mg (68% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,40$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 586, 588$ và 590 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H).

Ví dụ 128

5-(4-Clophenyl)-2-[(2,2''-diclo-1,1':3',1''-terphenyl-5'-yl)metyl]-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



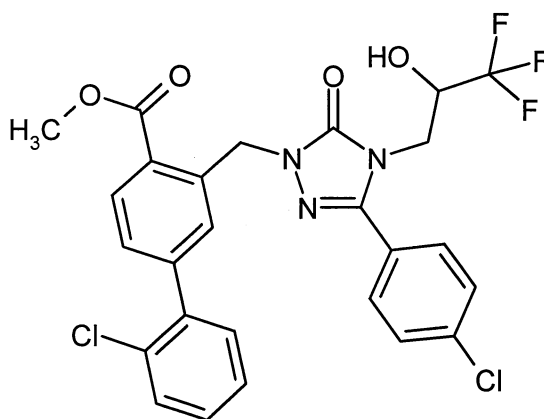
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 91, 105mg (0,34mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 135mg (0,35mmol) hợp chất từ Ví dụ 118A. Bước này tạo ra 115mg (53% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,47$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 618$ và $620 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,08-5,20 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 9H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,74 (d, 2H).

Ví dụ 129

Metyl 2'-clo-3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}biphenyl-4-carboxylat



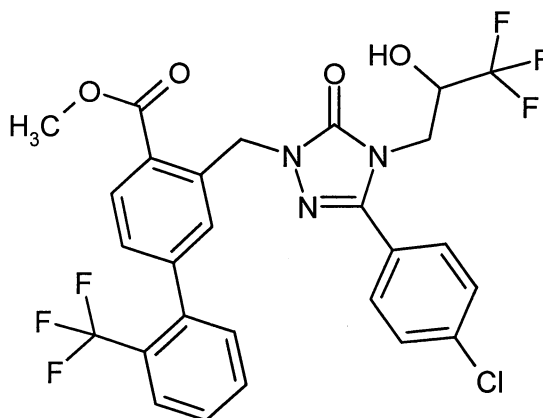
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 265mg (0,50mmol) hợp chất từ Ví dụ 104A được cho phản ứng với 194mg (0,74mmol) axit 2-clophenylboronic. Bước này tạo ra 54mg (19% theo lý thuyết) hợp chất đích có độ tinh khiết 98% và 167mg (49% theo lý thuyết) có độ tinh khiết 83%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,49$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ và $568 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 5,36-5,47 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,00 (d, 1H).

Ví dụ 130

Metyl 3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat



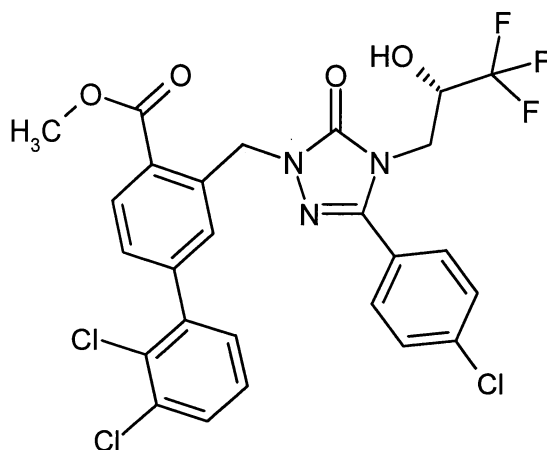
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 122, 265mg (0,50mmol) hợp chất từ Ví dụ 104A được cho phản ứng với 149mg (0,74mmol) axit 2-(triflometyl)phenylboronic. Bước này tạo ra 113mg (38% theo lý thuyết) hợp chất đích có độ tinh khiết 100% và 101mg (28% theo lý thuyết) có độ tinh khiết 81%.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,50$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 600$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 5,34-5,47 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,59-7,77 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (d, 1H),

Ví dụ 131

Metyl 2',3'-diclo-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-4-carboxylat

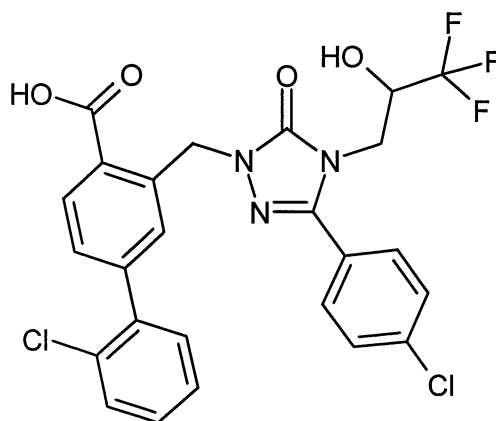


Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 75, 455mg (0,85mmol) hợp chất từ Ví dụ 105A được cho phản ứng với 244mg (1,28mmol) axit 2,3-diclophenylboronic. Bước này tạo ra 347mg (57% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,38$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 600$ và $602 (M+H)^+$.

Ví dụ 132

Axit 2'-Clo-3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}biphenyl-4-carboxylic



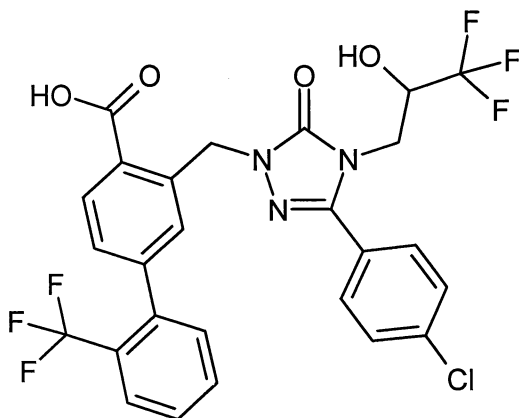
204mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 129 được hòa tan trong 3ml THF, và 0,4ml dung dịch lithi hydroxit trong nước 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 phút. Để tinh chế, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được thấm hút trong khoảng 5ml nước và 0,07ml axit clohydric 6N được bổ sung vào. Chất rắn kết tủa được lọc bằng cách hút tạo chân không và dried. Tiếp tục tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel (pha động: first xyclohexan/etyl axetat 1:3, sau đó là etyl axetat tinh khiết, cuối cùng là diclometan/metanol 1:1). Bước này tạo ra 97mg (47% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,20$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 552$ và $554 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,80 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 5,33-5,44 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,28-7,43 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,74-7,83 (m, 1H).

Ví dụ 133

Axit 3-([3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic



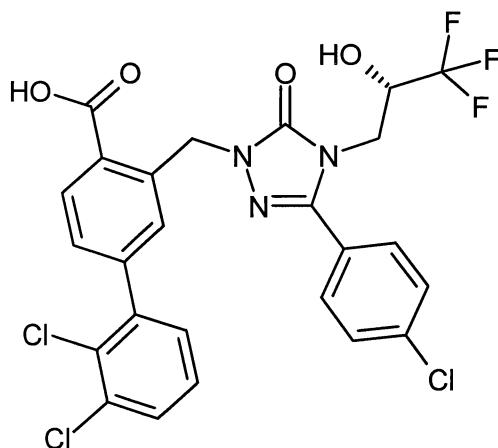
195mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 130 được hòa tan trong 3ml THF, và 0,4ml dung dịch lithi hydroxit trong nước 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 giờ. Để tinh chế, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được thấm hút trong khoảng 5ml nước và 0,07ml axit clohydric 6N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút và sau đó, chất rắn kết tủa được lọc ra bằng cách hút và làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 146mg (73% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,38 phút; MS [ESIpos]: m/z = 586 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,78 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 5,25-5,34 (m, 1H), 5,40-5,47 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,66-7,83 (m, 6H).

Ví dụ 134

Axit 2',3'-Diclo-3-([3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl)biphenyl-4-carboxylic



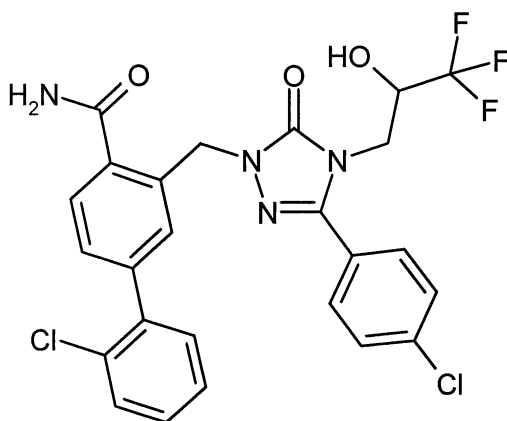
347mg (0,49mmol) hợp chất từ Ví dụ 131 (độ tinh khiết 84%) được cho phản ứng tương tự như điều chế Ví dụ 132. Bước này tạo ra 243mg (85% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,24$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 586$ và 588 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), $3,99$ (dd, 1H), $4,23$ - $4,31$ (m, 1H), $5,40$ - $5,51$ (m, 2H), $6,88$ (br, s, 1H), $7,24$ (s, 1H), $7,33$ - $7,37$ (m, 1H), $7,45$ (t, 1H), $7,50$ (d, 1H), $7,62$ (d, 2H), $7,69$ (dd, 1H), $7,73$ (d, 2H), $8,01$ (d, 1H).

Ví dụ 135

2'-Clo-3-{[3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metyl}biphenyl-4-carboxamit



Đầu tiên, 43mg (0,08mmol) hợp chất từ Ví dụ 132 được nạp vào 1ml DMF, và 14mg (0,10mmol) HOBt và 19mg (0,10mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 0,41ml (0,20mmol) dung dịch amoniác (nồng độ 35% trong nước) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Dưới áp suất giảm, dung dịch phản ứng sau đó được loại bỏ amoniác dư, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần

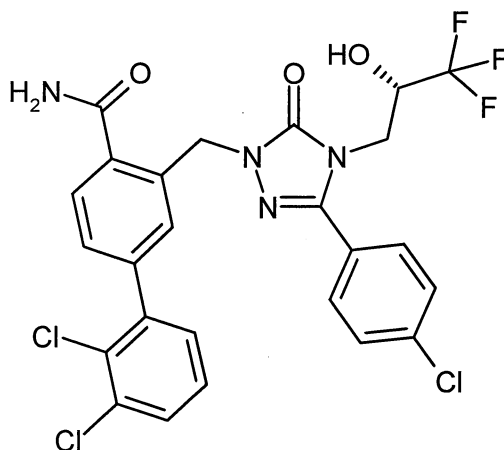
với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat 1:3 → 1:5). Bước này tạo ra 19mg (42% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,14$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ và 553 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), $3,98$ (dd, 1H), $4,24$ - $4,33$ (m, 1H), $5,22$ - $5,34$ (m, 2H), $6,84$ (d, 1H), $7,27$ (s, 1H), $7,34$ - $7,47$ (m, 4H), $7,52$ - $7,66$ (m, 3H), $7,73$ (d, 2H), $8,04$ (s, 1H).

Ví dụ 136

2',3'-Diclo-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-4-carboxamit



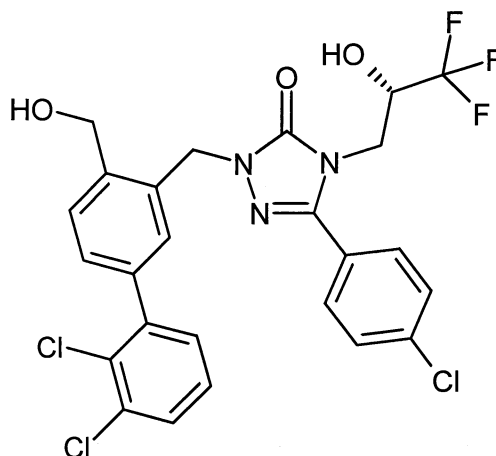
Đầu tiên, 45mg (0,07mmol) hợp chất từ Ví dụ 134 được nạp vào 1ml DMF, và 13mg (0,09mmol) HOBt và 18mg (0,09mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 80μl (1,44mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 35% trong nước) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Dưới áp suất giảm, dung dịch phản ứng sau đó được loại bỏ amoniac dư, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 20mg (46% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,36$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 585$ và 587 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 5,22-5,33 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,06 (s, 1H).

Ví dụ 137

5-(4-Clophenyl)-2-{[2',3'-diclo-4-(hydroxymetyl)biphenyl-3-yl]metyl}-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



230mg (0,39mmol) hợp chất từ Ví dụ 134 được hòa tan trong 5ml THF, dung dịch được làm mát tới nhiệt độ 0°C và 55 μl (0,39mmol) triethylamin và còn 56 μl (0,43mmol) isobutyl cloformat được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, huyền phù được lọc qua Seitz frit vào trong bình đã được làm mát tới nhiệt độ 0°C , và cặn được súc qua khoảng 2ml THF. Với sự khuấy mạnh, dung dịch này được bổ sung dung dịch đã được làm mát tới nhiệt độ 0°C chứa 44mg (1,18mmol) natri borohydrua trong 0,6ml nước. Sau khoảng thời gian 1 giờ, 5ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết với 15ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp mỗi lần với 5ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô qua natri sulfat, hỗn hợp này được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 13mg (6% theo lý thuyết) hợp chất đích.

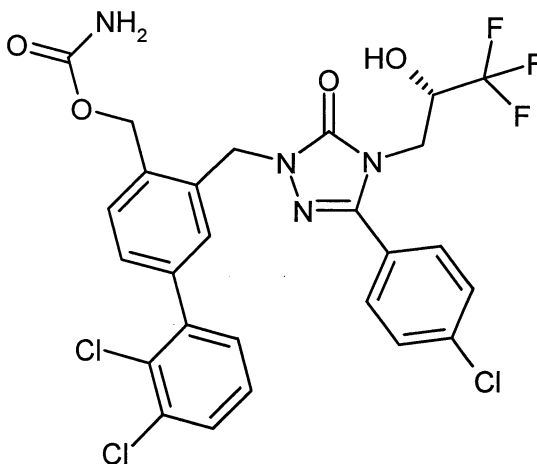
LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,44$ phút; MS [ESI $^{\text{neg}}$]: $m/z = 572$ (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 5,30 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H),

7,38 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H).

Ví dụ 138

[2',3'-Diclo-3-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-4-yl]metyl carbamat



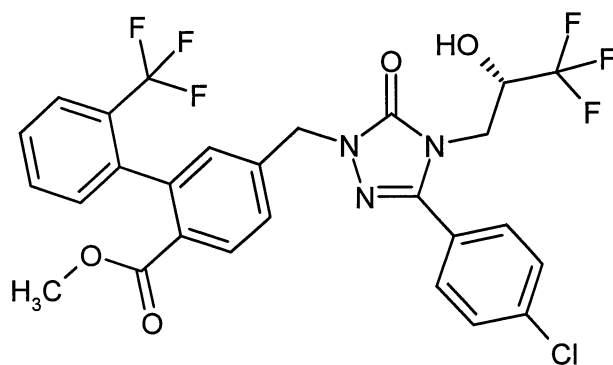
65mg (0,11mmol) hợp chất từ Ví dụ 137 được hòa tan trong 3ml diclometan, và hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 0°C. 14μl (0,16mmol) closulfonyl isoxyanat được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 18 giờ. 1,5ml nước sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian thêm 18 giờ. Để tinh chế, 3ml dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 30mg (43% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,23$ phút; MS [ESI^{neg}]: $m/z = 615$ và 617 (M-H)⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,08-5,18 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,66 (br, s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H).

Ví dụ 139

Metyl 5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxylat



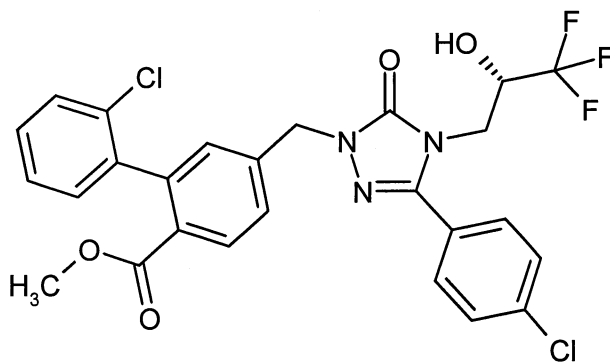
179mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A và 285mg (0,88mmol) xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 5ml axetonitril, và 340mg (0,58mmol) hợp chất từ Ví dụ 108A được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau đó, chất rắn kết tủa được lọc ra và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm tới thể tích khoảng 1,5ml. Sau khi bổ sung 0,5ml axit clohydric 1N, hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 231mg (65% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 600$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,52$ (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,03-5,18 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,55-7,69 (m, 4H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,97 (d, 1H).

Ví dụ 140

Metyl 2'-clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-2-carboxylat



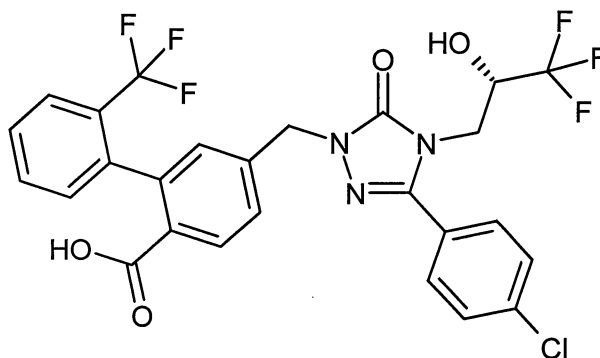
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 139, 208mg (0,68mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 230mg (0,68mmol) hợp chất từ Ví dụ 109A. Bước này tạo ra 231mg (59% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ và 568 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,58 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,07-5,18 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,93 (d, 1H).

Ví dụ 141

Axit 5-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxylic



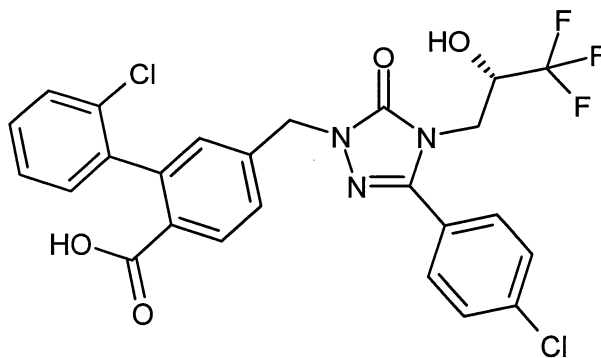
215mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 139 được hòa tan trong 3ml THF và 3ml metanol, và 0,36ml dung dịch natri hydroxit trong nước 2N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Để tinh chế, hỗn hợp được làm loãng bằng 10ml nước và chiết hai lần mỗi lần với 10ml etyl axetat. Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric 1N và được chiết một lần nữa với 10ml etyl axetat. Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được làm khô trong môi trường chân không cao. Bước này tạo ra 222mg (định lượng) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,29 phút; MS [ESIpos]: m/z = 586 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,84 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 5,02-5,16 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,19 (br, s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,69-7,77 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 12,59 (br, s, 1H).

Ví dụ 142

Axit 2'-Clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-2-carboxylic



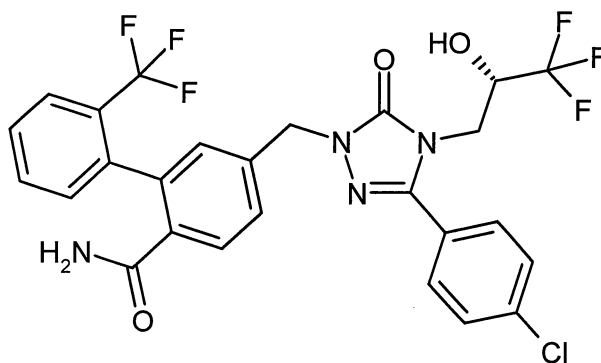
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 141, 218mg (0,39mmol) hợp chất từ Ví dụ 140 được cho phản ứng với dung dịch natri hydroxit trong nước 2. Bước này tạo ra 220mg (định lượng) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,26$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 552$ và 554 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 12,64 (br, s, 1H).

Ví dụ 143

5-({3-(4-Clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxamit



Đầu tiên, 208mg (0,36mmol) hợp chất từ Ví dụ 141 được nạp vào 5ml DMF, và 62mg (0,46mmol) HOBt và 88mg (0,46mmol) EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 1ml (16mmol) dung dịch amoniac (nồng độ 33% trong nước) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Dưới áp suất giảm, dung dịch phản ứng sau đó được loại bỏ amoniac dư, khoảng 3ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết ba lần mỗi lần với 5ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp

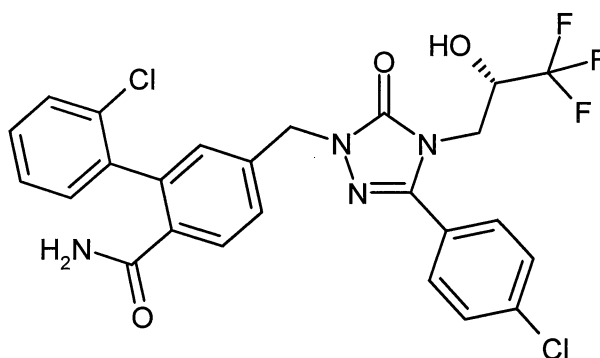
suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 85mg (39% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,29$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 585$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,98-5,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 6H), 7,67-7,76 (m, 3H).

Ví dụ 144

2'-Clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-2-carboxamit



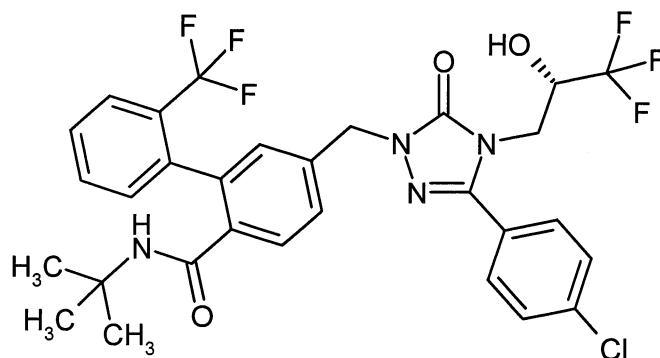
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 143, 210mg (0,38mmol) hợp chất từ Ví dụ 142 được cho phản ứng với dung dịch amoniac. Bước này tạo ra 122mg (54% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,06$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ và 553 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,01-5,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Ví dụ 145

N-tert-Butyl-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-2-carboxamit



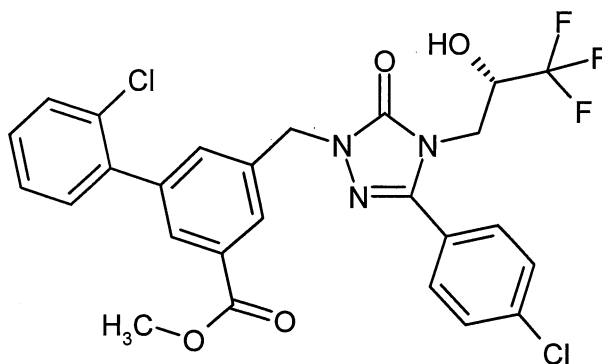
Đầu tiên, 30mg (0,05mmol) hợp chất từ Ví dụ 141 được nạp vào 0,75ml DMF, và 9mg (0,074mmol) HOBt và 13mg (0,07mmol) of EDC được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, 6μl (0,06mmol) 2-metylpropan-2-amin được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. 50μl axit clohydric 1N sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký [Phương pháp 19]. Bước này tạo ra 8,2mg (24% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 2]: $R_t = 2,70$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 641$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,08$ (s, 9H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,99-5,11 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,54-7,67 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,78 (d, 1H).

Ví dụ 146

Metyl 2'-clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-3-carboxylat



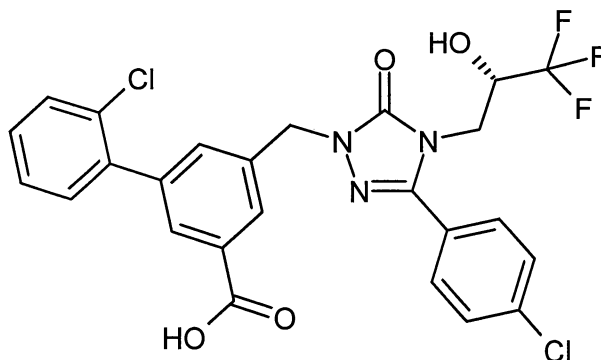
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 139, 248mg (0,81mmol) hợp chất từ Ví dụ 5A được cho phản ứng với 274mg (0,81mmol) hợp chất từ Ví dụ 112A. Bước này tạo ra 271mg (59% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: $R_t = 1,48$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ và 568 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,84 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Ví dụ 147

Axit 2'-Clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-3-carboxylic



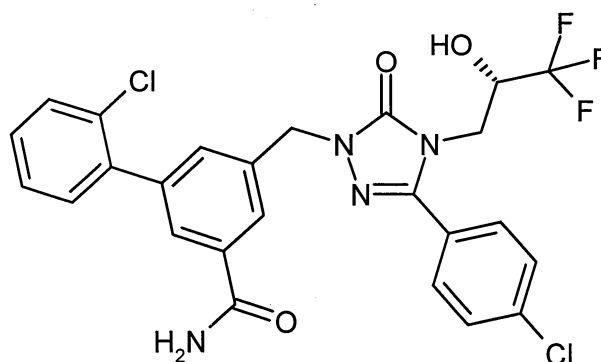
Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 141, 244mg (0,43mmol) hợp chất từ Ví dụ 146 được cho phản ứng với dung dịch natri hydroxit trong nước 2N. Bước này tạo ra 242mg (100% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 3]: R_t = 1,33 phút; MS [ESIpos]: m/z = 552 và 554 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,83 (dd, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,87 (br, s, 1H).

Ví dụ 148

2'-Clo-5-({3-(4-clophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}metyl)biphenyl-3-carboxamit



Tương tự như quy trình điều chế Ví dụ 143, 55mg (0,10mmol) hợp chất từ Ví dụ 147 được cho phản ứng với dung dịch amoniac. Bước này tạo ra 25mg (43% theo lý thuyết) hợp chất đích.

LC/MS [Phương pháp 4]: $R_t = 1,12$ phút; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ và $553 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,06 (s, 1H).

B. Đánh giá dược tính

Hoạt tính dược của hợp chất theo sáng chế có thể được thể hiện trong thử nghiệm sau đây:

Từ viết tắt:

EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
DMEM	Môi trường Eagle biến đổi của Dulbecco
FCS	huyết thanh thai bê
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic
SmGM	Môi trường nuôi cấy tế bào cơ trơn
Tris-HCl	2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propanediol hydroclorua

B-1. Thử nghiệm *in vitro* tế bào để xác định hoạt tính thụ thể hormon giãn niệu

Sự nhận dạng các chất chủ vận và chất đối kháng của thụ thể hormon giãn niệu V1a và V2 từ người và thỏ, cũng như sự nhận dạng hoạt tính của hợp chất theo sáng chế được thực hiện bằng cách sử dụng dòng tế bào tái tổ hợp. Các tế bào này bắt nguồn từ tế bào biểu mô buồng trứng của chuột đồng (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Dòng tế bào thử nghiệm này chủ yếu biểu hiện dạng biến đổi của photoprotein aequorin nhạy canxi, mà, sau khi tái kết cấu với coelenterazin cofactor, phát ánh sáng khi có sự tăng ở nồng độ canxi tự do [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992)]. Ngoài ra, các tế bào này được biến nạp ổn định với thụ thể V1a hoặc V2 ở người hoặc chuột. Trong trường hợp của các thụ thể V2 ghép Gs, các tế bào này được biến nạp ổn định với gen khác, mà mã hóa protein pha tạp $G_{\alpha 16}$ [Amatruda TT, Steele

DA, Slepak VZ, Simon MI, Proceedings in the National Academy of Science USA 88, 5587-5591 (1991)], hoặc là độc lập hoặc là ở dạng gen dung hợp. Tế bào thử nghiệm thụ thể vasopressin thu được cho phản ứng với sự kích thích của thụ thể vasopressin được biểu hiện tái tổ hợp bằng sự giải phóng nội bào các ion canxi, mà có thể được định lượng bằng sự phát sáng aequorin tạo thành bằng cách sử dụng thiết bị phát sáng thích hợp [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].

Quy trình thử nghiệm:

Vào ngày trước khi thử nghiệm, các tế bào được gieo vào môi trường nuôi cấy (DMEM, FCS 10%, glutamin 2mM, HEPES 10mM) trong các đĩa vi chuẩn độ 384 giếng và được giữ trong tủ ủ tế bào (độ ẩm 96%, 5% thể tích/thể tích CO₂, 37°C). Vào ngày thử nghiệm, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng dung dịch Tyrode (NaCl 140mM, KCl 5mM, MgCl₂ 1mM, CaCl₂ 2mM, glucoza 20mM, HEPES 20mM), mà còn chứa coelenterazin cofactor (50µM), và sau đó đĩa vi chuẩn độ được ủ trong khoảng thời gian thêm 3 đến 4 giờ. Chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau được đặt các giếng của đĩa chuẩn độ từ 10 đến 20 phút trước khi chất chủ vận [Arg⁸]-vasopressin được bổ sung vào; tín hiệu ánh sáng thu được được đo ngay trong máy đo ánh sáng. Giá trị IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng chương trình máy tính GraphPad PRISM (Version 3.02).

Bảng dưới đây liệt kê giá trị IC₅₀ tiêu biểu cho hợp chất theo sáng chế trên dòng tế bào được biến nạp với thụ thể V1a hoặc V2 ở người:

Bảng

Ví dụ số	IC ₅₀ hV1a [µM]	IC ₅₀ hV2 [µM]
9	0,060	0,023
17	0,12	0,032
20	0,046	0,15
26	0,023	0,028
32	0,0086	0,0020
42	0,0040	0,011
49	0,019	0,0015
50	0,034	0,0014
54	0,0068	0,0085

Ví dụ số	IC ₅₀ hV1a [μM]	IC ₅₀ hV2 [μM]
60	0,050	0,012
68	0,012	0,0083
71	0,0042	0,013
74	0,26	0,040
76	0,017	0,023
78	0,029	0,023
83	0,23	0,067
84	9,2	1,1
85	9,3	1,7
87	0,26	0,012
90	0,088	0,40
93	0,089	0,10
96	0,12	0,0084
101	0,027	0,0044
110	0,0065	0,0033
111	0,031	0,0077
112	0,82	0,11
117	0,039	0,045
122	0,57	0,027
132	1,7	0,0046
135	0,49	0,0058

B-2. Thử nghiệm tế bào *in vitro* để phát hiện hoạt tính của chất chủ vận thụ thể vasopressin V1a đối với sự điều tiết của các gen pro-fibrotic

Dòng tế bào H9C2 được mô tả là loại tế bào cơ tim (American Type Culture Collection ATCC No. CRL-1446), tách ra từ mô tim ở chuột, biểu hiện nội sinh AVPR1A của thụ thể vasopressin V1A với số lượng bản sao lớn, trong khi đó sự biểu hiện AVPR2 không thể được phát hiện. Đối với các thử nghiệm tế bào đối với sự ức chế sự điều tiết phụ thuộc thụ thể AVPR1A của sự biểu hiện gen bằng chất đối kháng thụ thể, quy trình như sau:

Tế bào H9C2 được gieo vào các đĩa vi chuẩn độ 12 giếng để nuôi cấy tế bào, ở mật độ tế bào là 100 000 tế bào/giếng, trong môi trường 1ml Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad CA, USA, Cat. No. 11058-021) với FCS 2% và dung dịch

penixilin/streptomycin 1% (Invitrogen, Cat. No. 10378-016), và được giữ trong tủ ủ tế bào (độ ẩm 96%, 5% thể tích/thể tích cacbon dioxit, 37°C). Sau khoảng thời gian 24 giờ, bộ ba giếng (bộ ba) được nạp dung dịch tá dược (đối chứng âm), dung dịch vasopressin ([Arg⁸]-vasopressin axetat, Sigma, Cat. No. V9879) hoặc chất thử nghiệm (hòa tan trong tá dược: nước với 20% thể tích etanol) và dung dịch vasopressin. Trong môi trường nuôi cấy tế bào, nồng độ vasopressin cuối cùng là 0,05µM. Dung dịch chất thử nghiệm được bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào với thể tích nhỏ, và vì vậy nồng độ cuối cùng của etanol 0,1% trong thử nghiệm tế bào không bị vượt quá. Sau thời gian ủ 6 giờ, chất nổi trên bề mặt canh trường được hút ra, các tế bào dính được dung giải trong 250µl đệm RLT (Qiagen, Ratingen, Cat. No. 79216), và ARN được tách từ dịch thủy phân này bằng cách sử dụng kit RNeasy (Qiagen, Cat. No. 74104). Tiếp theo là sự phân giải bằng ADNaza (Invitrogen, Cat. No. 18068-015), tổng hợp cADN (Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3800) và RTPCR (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 từ Eurogentec, Seraing, Belgium). Tất cả các quy trình diễn ra theo quy trình thực hiện của nhà sản xuất chất phản ứng thử nghiệm. Bộ mẫu cho RTPCR được chọn lọc trên cơ sở trình tự gen mARN (Cơ sở dữ liệu NCBI Genbank Entrez Nucleotide) bằng cách sử dụng chương trình Primer3Plus với đầu dò được đánh dấu 6-FAM TAMRA. RTPCR để xác định sự biểu hiện mARN tương đối trong các tế bào của các mẻ thử nghiệm khác nhau được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện trình tự Applied Biosystems ABI Prism 7700 hoặc dạng đĩa vi chuẩn độ 384 giếng theo hướng dẫn hoạt động dụng cụ. Sự biểu hiện gen tương đối được thể hiện bằng giá trị Ct delta-delta [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS December 11, 1997 (cập nhật 10/2001)] so với mức biểu hiện của gen protein ribosomal L-32 (Ngân hàng gen số gia nhập NM_013226) và giá trị Ct ngưỡng là Ct = 35.

B-3. Thử nghiệm *in vivo* để phát hiện tác dụng tim mạch: đo huyết áp trên thỏ đã gây mê (mô hình “thử thách” vasopressin)

Ở chuột Sprague-Dawley đực (trọng lượng 250-350g) sau khi gây mê bằng cách tiêm ketamin/xylazin/pentobarbital, các ống polyetylen (PE-50; Intramedic®), mà đã được nạp sơ bộ dung dịch natri đẳng trương (500 IU/ml) chứa heparin, được đưa vào trong tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch đùi và sau đó thắt lại. Thông qua đường tĩnh mạch

thứ nhất, với sự hỗ trợ của ống tiêm, Arg-vasopressin được tiêm vào; chất thử nghiệm được đưa vào qua đường tĩnh mạch thứ hai. Để xác định huyết áp tâm thu, ống thông huyết áp (Millar SPR-320 2F) được thắt vào động mạch cảnh. Ống thông động mạch được nối với bộ chuyển đổi huyết áp mà nạp tín hiệu của nó vào máy tính ghi được trang bị phần mềm ghi thích hợp. Trong thử nghiệm điển hình, động vật thí nghiệm được tiêm 3 đến 4 lần liên tiếp cách nhau 10 đến 15 phút lượng Arg-vasopressin (30ng/kg) xác định trong dung dịch natri clorua đẳng trương, và khi huyết áp trở lại mức ban đầu, chất thử nghiệm được đưa vào ở dạng mũi tiêm lớn, bằng sự tiêm truyền liên tục, trong dung môi thích hợp. Sau đó, tại các khoảng thời gian xác định (10 đến 15 phút), lượng Arg-vasopressin như ban đầu được dùng lại. Trên cơ sở trị số huyết áp, xác định mức độ kháng lại của chất thử nghiệm đối với tác dụng tăng huyết áp của Arg-vasopressin. Động vật đối chứng chỉ nhận được dung môi thay vì chất thử nghiệm.

Sau khi dùng trong đường tĩnh mạch, hợp chất theo sáng chế, so với đối chứng dung môi, tạo ra sự ức chế tăng huyết áp do Arg-vasopressin gây ra.

B-4. Thử nghiệm in vivo để xác định tác dụng tim mạch: tìm hiểu sự tăng bài tiết trên chuột tỉnh táo trong lồng chuyển hóa

Chuột Wistar (khối lượng 220-450g) được nhốt và cho phép tự do tiếp cận đồ ăn (Altromin) và nước uống. Trong suốt thử nghiệm, động vật được giữ với sự tiếp cận nước uống tự do trong khoảng thời gian 4 đến 8 giờ trong các lồng chuyển hóa thích hợp cho chuột có khối lượng này (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeissenberg). Khi bắt đầu thử nghiệm, chuột được cho dùng chất thử nghiệm trong thể tích từ 1 đến 3ml/kg khối lượng của dung môi thích hợp bằng ống thông vào trong bụng. Con vật đối chứng chỉ nhận dung môi. Đối chứng và thử nghiệm chất được tiến hành song song trong cùng ngày. Nhóm đối chứng và nhóm liều dùng chất mỗi chúng bao gồm 4 đến 8 con vật. Trong quá trình thử nghiệm, nước tiểu bài tiết bởi các con vật được thu gom liên tục trong bộ phận tiếp nhận tại đáy lồng. Thể tích nước tiểu trên một đơn vị thời gian được xác định riêng cho mỗi con, và nồng độ của các ion natri và kali tiết ra trong nước tiểu được đo bằng phương pháp chuẩn của quang kế ngọn lửa. Để thu được đủ thể tích nước tiểu, các con vật được cho uống một lượng nước nhất định bằng ống thông lúc bắt đầu thử nghiệm (thường là 10ml trên 1kg cân

nặng). Trước khi bắt đầu thử nghiệm và sau khi kết thúc thử nghiệm, cân nặng của mỗi con vật được xác định.

Sau khi dùng đường uống, so với đối chứng dùng dung môi, các hợp chất theo sáng chế tạo ra sự bài tiết nước tiểu tăng, mà cơ bản dựa vào sự tăng lượng nước tiểu (hiện tượng bài tiết nước tự do).

B-5. Thử nghiệm *in vivo* để xác định tác dụng tim mạch: tìm hiểu huyết động lực trên cho bị gây mê

Chó lai đực hoặc cái (Mongrels, Marshall BioResources, USA) với khối lượng từ 20 đến 30kg được gây mê bằng pentobarbital (30mg/kg trong tĩnh mạch, Narcoren®, Merial, Germany) để can thiệp phẫu thuật và kết thúc tìm hiểu huyết động lực và chức năng. Alcuroni clorua (Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Germany, 3mg/con vật qua đường trong tĩnh mạch) còn đóng vai trò làm chất giãn cơ. Chó được luồn ống vào và được lọc máu bằng hỗn hợp oxy/không khí xung quanh (40/60%), khoảng 5-6L/phút). Sự lọc máu bằng oxy diễn ra bằng cách sử dụng máy lọc của Draeger (Sulla 808) và được kiểm soát bằng cách sử dụng máy phân tích cacbon dioxit (Engström). Duy trì gây mê bằng cách tiêm truyền liên tục pentobarbital (50µg/kg/phút); fentanyl được sử dụng làm chất gây mê (10µg/kg/giờ). Chất thay thế cho pentobarbital là isoflurane (1-2% thể tích).

Để chuẩn bị can thiệp phẫu thuật, chó được lắp thiết bị tạo nhịp tim. Tại thời điểm 21 ngày trước khi thử nghiệm thuốc lần đầu tiên (tức là bắt đầu thử nghiệm), thiết bị tạo nhịp tim từ Biotronik (Logos®) được cấy vào túi dưới da và được tiếp xúc với tim thông qua điện cực của thiết bị tạo nhịp tim mà được đưa qua tĩnh mạch cảnh ngoài, với sự chiếu sáng, vào tâm thất phải.

Cùng lúc cấy thiết bị tạo nhịp tim, thông qua sự tiến lùi của dụng cụ nội soi tiêu hóa 7F (Cordis) qua bộ dẫn đường vào lòng mạch (Avanti+®; Cordis) trong động mạch đùi, và sau con đường không gây chấn thương qua van động mạch chủ, có sự tổn thương ở van hai lá, với sự theo dõi bằng phép ghi tâm đồ tiếng vang và phát sáng. Sau đó, tất cả con đường được lấy ra và chó tự tỉnh lại. Sau 7 ngày tiếp theo (tức là 14 ngày trước khi thử nghiệm thuốc lần đầu tiên), thiết bị tạo nhịp tim mô tả trên đây được hoạt hóa và tim được kích thích ở tần số 220 nhịp trên một phút.

Thử nghiệm thuốc thực tế xảy ra 14 và 28 ngày sau khi bắt độ kích thích bằng thiết bị tạo nhịp tim, sử dụng trang bị máy móc:

- Đưa ống thông bàng quang vào để thông bàng quang và để đo dòng nước tiểu
- Gắn ECG dẫn đến giới hạn của phép đo ECG
- Đưa ống Fluidmedic PE-300 nạp dung dịch natri clorua vào động mạch đùi. Ống này được nối với cảm biến áp suất (Braun Melsungen, Melsungen, Germany) để đo huyết áp toàn thân
- Đưa ống thông Millar Tip (loại 350 PC, dụng cụ Millar, Houston, USA) qua tâm nhĩ trái hoặc qua công nằm trong động mạch cảnh, để đo huyết động học ở tim
- Đưa ống thông Swan-Ganz catheter (CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, USA) quan tĩnh mạch cảnh vào động mạch phổi, để đo hiệu suất của tim, sự bão hòa của oxy, áp suất động mạch phổi và áp suất tĩnh mạch trung tâm
- Đặt ống thông tĩnh mạch trong tĩnh mạch đầu, để tiêm truyền pentobarbital, để thay thế chất lỏng và để lấy mẫu máu (xác định mức chất trong huyết thanh hoặc chỉ số máu lâm sàng khác)
- Đặt ống thông tĩnh mạch trong tĩnh mạch hiển, để tiêm truyền fentanyl và để đưa chất vào
- Tiêm truyền vasopressin (Sigma) với liều lượng tăng dần, lên tới liều lượng 4 mU/kg/phút. Sau đó, chất được thử nghiệm với liều lượng này.

Tín hiệu ban đầu được khuếch đại nếu cần thiết (Gould amplifier, Gould Dụng cụ Systems, Valley View, USA hoặc Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA) và sau đó được nạp vào hệ thống Ponemah system (DataSciences Inc, Minneapolis, USA) để đánh giá. Các tín hiệu được ghi liên tục trong suốt thời gian thử nghiệm, và tiếp được xử lý bằng kỹ thuật số bằng phần mềm đã nói tới, và được lấy trung bình qua khoảng thời gian 30 giây.

C. Phương án minh họa về dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành các dược phẩm theo cách sau đây:

Viên nén:

Thành phần:

100mg hợp chất theo sáng chế, 50mg lactoza (monohydrat), 50mg tinh bột ngô (tự

nhiên), 10mg polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (từ BASF, Ludwigshafen, Đức) và 2mg magie stearat.

Khối lượng viên 212mg, đường kính 8mm, bán kính cong 12mm.

Sản xuất:

Hỗn hợp theo sáng chế, lactoza và tinh bột được nghiền với dung dịch PVP nồng độ 5% trong nước. Các hạt được làm khô và sau đó được trộn với magie stearat trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy ép viên truyền thống (xem ở trên đối với dạng viên nén). Lực nén là 15kN.

Huyền phù mà có thể được dùng bằng đường uống:

Thành phần:

1000mg hợp chất theo sáng chế, 1000mg etanol (96%), 400mg Rhodigel® (gôm xanthan từ FMC, Pennsylvania, USA) và 99g nước.

10ml huyền phù đường uống tương ứng với liều dùng đơn của 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

Rhodigel được tạo huyền phù trong etanol, và hợp chất theo sáng chế được bổ sung vào huyền phù. Nước được bổ sung vào trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian khoảng 6 giờ cho đến khi Rhodigel trương lên.

Dung dịch dùng đường uống:

Thành phần:

500mg hợp chất theo sáng chế, 2,5g polysorbat và 97g polyetylen glycol 400. 20g dung dịch đường uống tương ứng với liều lượng đơn là 100mg hợp chất theo sáng chế.

Sản xuất:

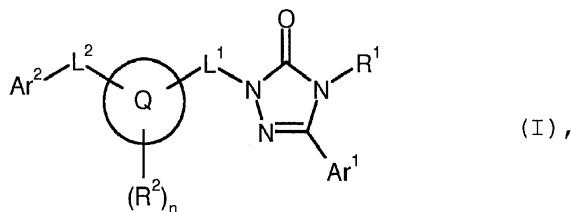
Hợp chất theo sáng chế được tạo huyền phù trong hỗn hợp của polyetylen glycol và polysorbate bằng cách khuấy. Quy trình khuấy tiếp tục cho đến khi hợp chất theo sáng chế hòa tan hoàn toàn.

Dung dịch dùng trong tĩnh mạch:

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong nồng độ dưới độ hòa tan bão hòa trong dung môi sinh dụng (ví dụ nước muối đẳng trương, dung dịch glucoza 5% và/hoặc dung dịch PEG 400 30%). Dung dịch được khử trùng bằng cách lọc và được sử dụng để nạp vào các bình tiêm vô trùng không chứa chất gây sốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là (C_1-C_6) -alkyl mà có thể được thế một đến ba lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, (C_3-C_6) -xycloalkyl và phenyl,

trong đó (C_3-C_6) -xycloalkyl có thể được thế không quá hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl, triflometyl, etyl và hydroxyl

và

trong đó phenyl có thể được thế không quá hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, diflometyl, triflometyl, etyl, hydroxyl, metoxy, triflometoxy, etoxy, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl và aminocacbonyl,

hoặc

là (C_2-C_6) -alkenyl

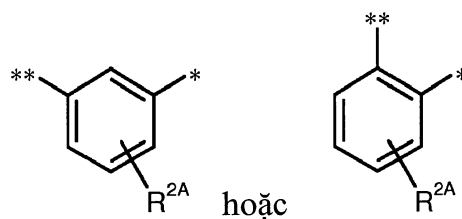
hoặc

là (C_3-C_6) -xycloalkyl mà có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, metyl, triflometyl, etyl và hydroxyl, Ar^1 là phenyl hoặc thienyl, mỗi nhóm này có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, etyl, hydroxyl, metoxy, triflometoxy và etoxy,

L^1 là nhóm $-CH_2-$ hoặc $-SO_2-$,

Q là vòng heteroaryl 5 cạnh có không quá 3 nguyên tử khác loại trong vòng từ nhóm gồm N, O và S hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh có không quá 2 nguyên tử nitơ trong vòng hoặc

là vòng phenyl tùy ý được thế có công thức



trong đó:

* là điểm gắn kết với nhóm L^1

và

** là điểm gắn kết với nhóm L^2 ,

và

R^{2A} là hydro, flo, clo, brom, metyl, triflometyl, hydroxymetyl, carbamoyloxymetyl, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl hoặc tert-butylaminocacbonyl,

R^2 là phần tử thế được chọn từ nhóm gồm flo, clo, brom, (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_6) -xycloalkyl, phenyl, (C_1-C_4) -alkoxy, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4) -alkoxycacbonyl, aminocacbonyl và mono- (C_1-C_4) -alkylaminocacbonyl,

trong đó các phần của phần tử thế (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng hydroxyl, (C_1-C_4) -alkoxy, carbamoyloxy, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4) -alkoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl hoặc không quá ba lần bằng flo

và

trong đó các phần của phần tử thế phenyl có thể được thế bằng flo, clo, metyl hoặc triflometyl,

n là số 0 hoặc 1,

L^2 là liên kết hoặc là nhóm có công thức $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ trong đó:

R^{3A} là hydro hoặc metyl,

R^{3B} là hydro, (C_1-C_4) -alkyl, hydroxycacbonyl, (C_1-C_4) -alkoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

trong đó (C_1-C_4) -alkyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc carbamoyloxy,

và

p là số 1 hoặc 2,

trong đó trong trường hợp nhóm $-CR^{3A}R^{3B}-$ xuất hiện hai lần, ý nghĩa riêng của R^{3A} và R^{3B} có thể là giống hoặc khác nhau trong từng trường hợp,

và

Ar^2 là phenyl mà có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, xyano, diflometyl, triflometyl, (C_1-C_4) -alkyl, metoxy, diflometoxy, triflometoxy và etoxy,

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó:

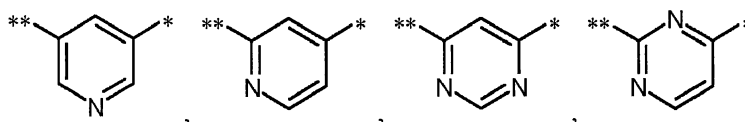
R^1 là (C_1-C_4) -alkyl mà có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl, oxo, hydroxyl và phenyl, trong đó các phần của phenyl có thể được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy, hydroxycacbonyl và metoxycacbonyl, hoặc

là alyl hoặc xyclopropyl,

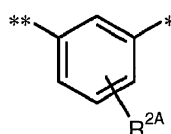
Ar^1 là phenyl hoặc thienyl, mỗi nhóm này được thế bằng gốc được chọn từ nhóm gồm flo và clo,

L^1 là nhóm $-CH_2-$,

Q là vòng pyridyl, vòng pyrimidinyl hoặc vòng phenyl tùy ý được thế có công thức:

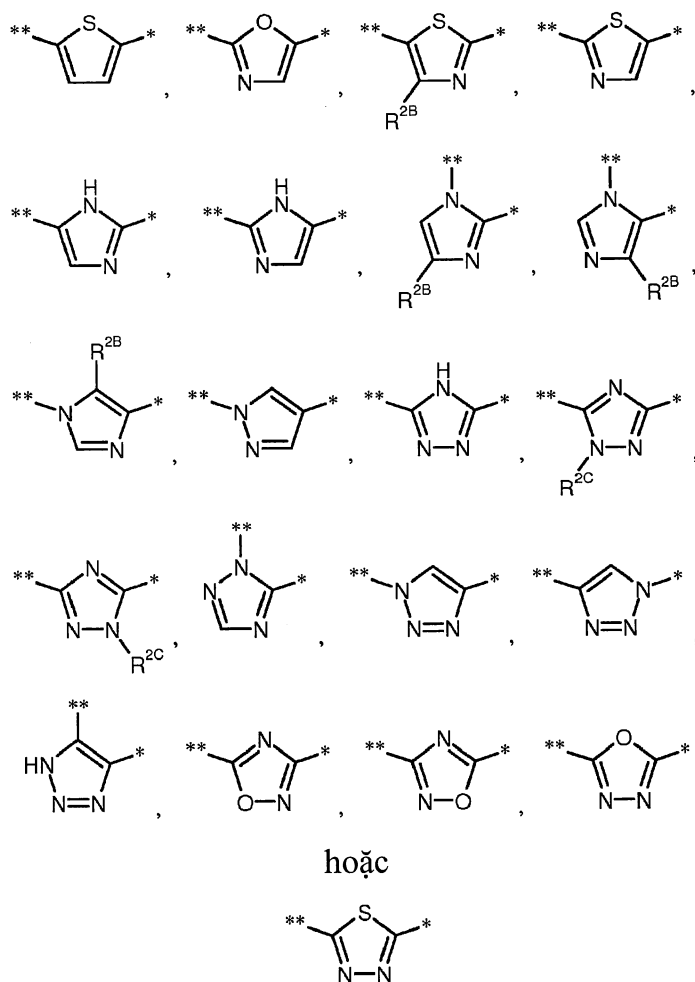


hoặc

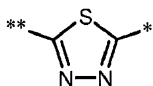


hoặc

là vòng heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế có công thức:



hoặc



trong đó:

* là điểm gắn kết với nhóm L¹

và

** là điểm gắn kết với nhóm L²,

R^{2A} là hydro, flo, clo, brom, metyl, triflometyl, hydroxymetyl, carbamoyloxymetyl, hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl hoặc tert-butylaminocacbonyl,

R^{2B} là hydro, metyl hoặc triflometyl

và

R^{2C} là hydro hoặc metyl mà có thể được thế bằng hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

L² là liên kết hoặc nhóm -CH₂-

và

Ar^2 là phenyl được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy, và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl mà có thể được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, triflometyl và hydroxyl, hoặc là xyclopropyl,

Ar^1 là p-clophenyl,

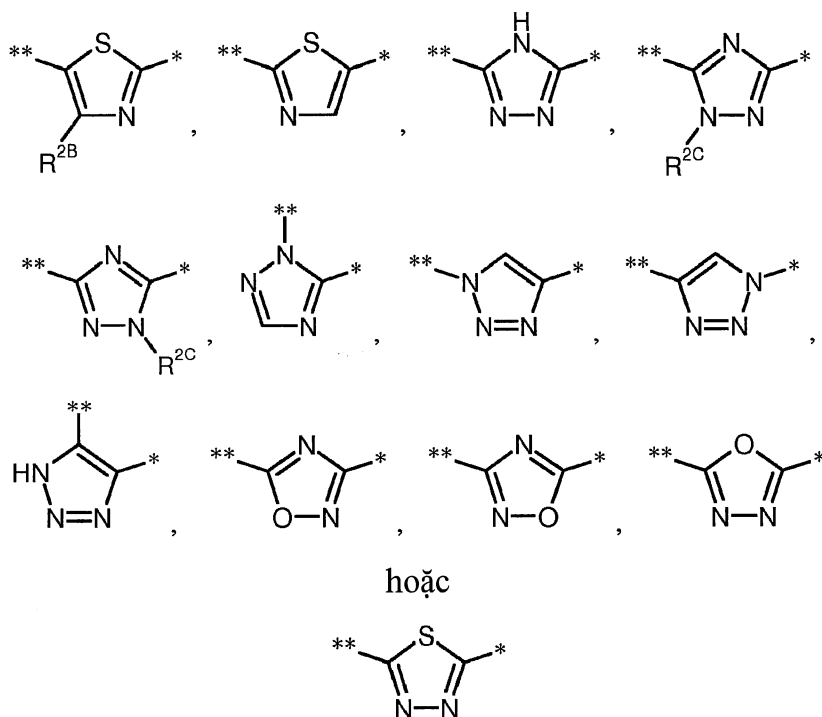
L^1 là nhóm $-\text{CH}_2-$,

Q là vòng pyrimidinyl có công thức:



hoặc

là vòng heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế có công thức:



trong đó:

* là điểm gắn kết với nhóm L^1 và

** là điểm gắn kết với nhóm L^2 ,

R^{2B} là hydro, metyl hoặc triflometyl và

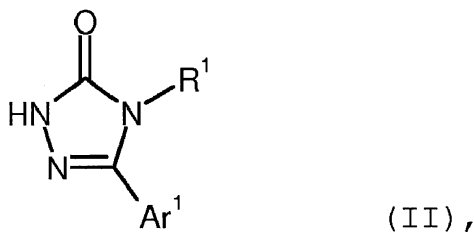
R^{2C} là hydro hoặc metyl mà có thể được thế bằng hydroxycacbonyl, metoxycacbonyl hoặc aminocacbonyl,

L^2 là liên kết hoặc nhóm $-CH_2-$

và

Ar^2 là phenyl được thế một hoặc hai lần bằng các gốc giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm flo, clo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy, và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

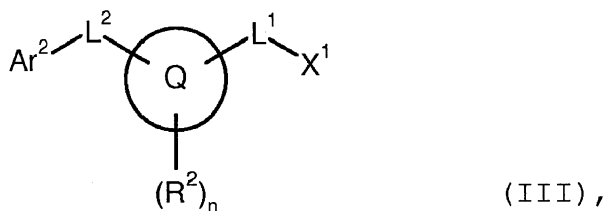
4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, dẫn xuất 5-aryl-1,2,4-triazolon có công thức (II):



trong đó Ar^1 và R^1 có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3

được cho phản ứng với sự có mặt của bazơ

[A] với hợp chất có công thức (III):



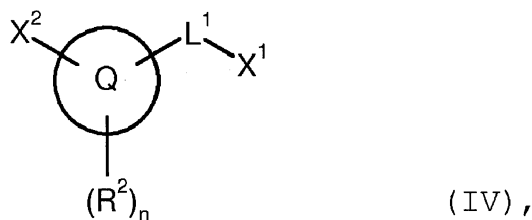
trong đó Ar^2 , L^1 , L^2 , Q , R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và

X^1 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat,

để tạo ra hợp chất có công thức (I)

hoặc

[B] theo cách khác, trong trường hợp L^2 trong công thức (I) là liên kết và nhóm Ar^2 được gắn vào nguyên tử cacbon của vòng Q, với hợp chất có công thức (IV):



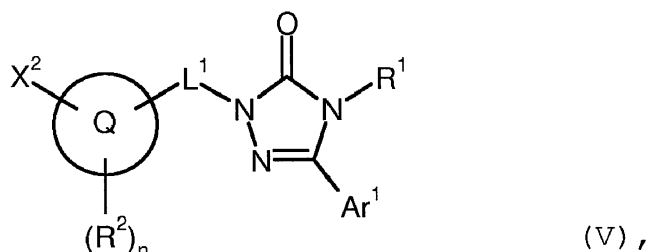
trong đó L^1 , Q, R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

X^1 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat

và

X^2 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat hoặc triflat, mà được gắn với nguyên tử cacbon của vòng Q,

để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (V):



trong đó Ar^1 , L^1 , Q, R^1 , R^2 , X^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trên đây, và sau đó hợp chất này được kết hợp, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, với hợp chất có công thức (VI):



trong đó Ar^2 có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3

và

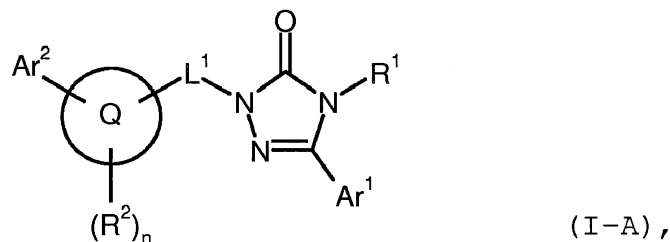
M là nhóm có công thức $-B(OR^4)_2$, $-MgHal$, $-ZnHal$ hoặc $-Sn(R^5)_3$ trong đó Hal là halogen, đặc biệt là clo, brom hoặc iot,

R^4 là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl hoặc cả hai gốc R^4 được gắn kết với nhau và cùng nhau tạo thành cầu nối $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ hoặc $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$

và

R^5 là (C_1-C_4) -alkyl,

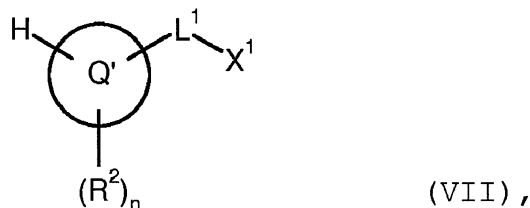
để tạo ra hợp chất có công thức (I-A):



trong đó Ar^1 , Ar^2 , L^1 , Q , R^1 , R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trên đây,

hoặc

[C] theo cách khác, trong trường hợp L^2 trong công thức (I) là nhóm $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và được gắn với nguyên tử nitơ của vòng Q , với hợp chất có công thức (VII):



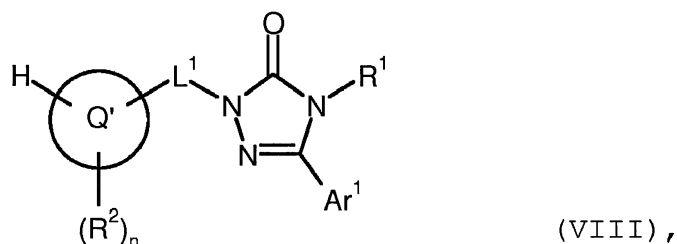
trong đó L^1 , R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3

Q' là vòng heteroaryl 5 cạnh, như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 đối với Q , mà chứa nguyên tử nitơ hóa trị ba trong vòng gắn với nguyên tử hydro được chỉ định,

và

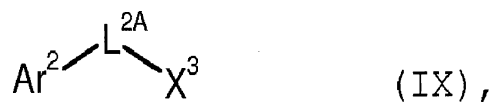
X^1 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat,

để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII):



trong đó Ar^1 , L^1 , Q' , R^1 , R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trên đây,

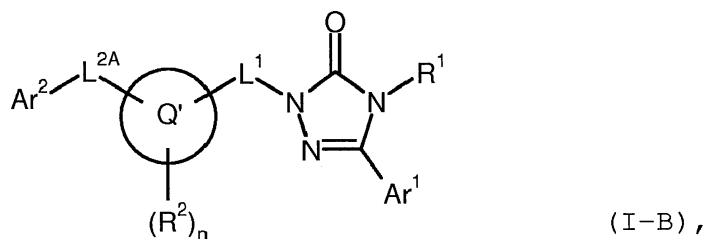
và sau đó hợp chất này được N-alkyl hóa với sự có mặt của bazơ, với hợp chất có công thức (IX):



trong đó Ar^2 có ý nghĩa như được đưa ra trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4,

L^{2A} là nhóm $-(\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B})_p-$, như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và

X^3 là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat hoặc tosylat, để tạo ra hợp chất có công thức (I-B):



trong đó Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^{2A} , Q' , R^1 , R^2 và n có ý nghĩa như được đưa ra trên đây, và các hợp chất thu được có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B) tùy ý được tách thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang và/hoặc chuyển hóa bằng (i) dung môi và/hoặc (ii) bazơ hoặc axit thích hợp thành solvat, muối và/hoặc solvat của muối của chúng.

5. Thuốc chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ trợ, không độc, thích hợp về mặt dược lý.

6. Thuốc chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác được chọn từ nhóm gồm chất lợi tiểu, chất đối kháng angiotensin AII, chất ức chế ACE, chất phong bế thụ thể beta, chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, các nitrat hữu cơ, chất cho NO và các hoạt chất hướng cơ dương.