



(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)



1-0025903

(51)⁷ C07D 413/06; A61K 31/437; A61K 31/4439; A61K 31/454; A61K 31/496; C07D 471/04; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 43/00; C07D 413/14; A61K 31/422; A61K 31/5377 (13) B

(21) 1-2017-01630

(22) 01/10/2015

(86) PCT/JP2015/077916 01/10/2015

(87) WO 2016/052697 A1 07/04/2016

(30) 2014-203475 01/10/2014 JP; 2015-116774 09/06/2015 JP

(45) 26/10/2020 391

(43) 26/06/2017 351A

(73) 1. DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

2. NATIONAL CANCER CENTER (JP)

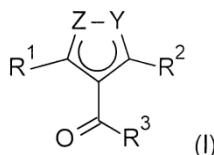
5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

(72) SAITO Shoichi (JP); ITOH Masao (JP); FUJISAWA Tetsunori (JP); SAITO Hironao (JP); KIYOTSUKA Yohei (JP); WATANABE Hideaki (JP); MATSUNAGA Hironori (JP); KAGOSHIMA Yoshiko (JP); SUZUKI Tetsuya (JP); OGAWARA Yoko (JP); KITABAYASHI Kazuo (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ISOXAZOL CÓ TÁC DỤNG ĐỂ LÀM CHẤT ỨC CHẾ ISOXITRAT DEHYDROGENAZA 1 ĐỘT BIẾN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) có khung isoxazol có hoạt tính ức chế đối với protein IDH1 đột biến và ức chế sự sản sinh 2-HG bởi protein này, trong đó hợp chất này cũng có thể ức chế một cách hiệu quả sự phát triển của các khối u biểu hiện protein này. Trong công thức này, R¹, R², R³, Y, và Z là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và muối được dụng của nó mà có hoạt tính ức chế isoxitrat dehydrogenaza 1 (sau đây, còn được gọi là "IDH1") đột biến được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các isoxitrat dehydrogenaza (IDHs) là nhóm enzym mà chuyển hóa isoxitrat thành 2-oxoglutarat (α -ketoglutarat). Nhóm enzym này còn được phân chia thành các isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NAD⁺ (EC 1,1,1,41) và các isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP⁺ (EC 1,1,1,42).

Protein IDH1 (isoxitrat dehydrogenaza 1 (NADP⁺), tan được) và protein IDH2 (isoxitrat dehydrogenaza 2 (NADP⁺), ty lập thể) là các enzym mà được phân loại thành các isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP⁺ (EC 1,1,1,42). Các đột biến gen IDH1 hoặc các đột biến gen IDH2 đã được tìm thấy ở nhiều bệnh ung thư. Các ví dụ cụ thể của chúng có thể bao gồm u thần kinh đệm và u nguyên bào đệm, ung thư bạch cầu cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, u tăng sinh tủy xương, u lympho tế bào T ngoại vi, sacôm sụn, sacôm xương, ung thư ống mật, u ngoại bì thần kinh nguyên phát, u lympho nguyên bào tế bào B, ung thư tế bào hắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư kết tràng, và ung thư tuyến giáp (tài liệu phi sáng chế tham khảo từ 1 đến 16).

Ngoài ra, phần lớn người mắc bệnh Ollier hoặc hội chứng Maffucci thường có sacôm sụn được báo cáo là giữ lại một cách tự nhiên đột biến gen khả năng IDH1 hoặc đột biến gen khả năng IDH2 (tài liệu phi sáng chế 8 và 9).

Đặc điểm phổ biến trong nhiều báo cáo chuyên ngành là các đột biến gen ở IDH1 và IDH2 là các đột biến điểm và các vị trí đột biến tập trung ở các axit amin quan trọng cho các phản ứng enzym hoặc các axit amin gần nó. Đặc biệt, đột biến thay thế arginin ở vị trí 132 (sau đây, được gọi là R132) của protein IDH1 bằng một axit amin khác chiếm phần lớn các đột biến gen IDH1. Ví dụ, đột biến chuyển hóa arginin ở vị trí 132 thành histidin (được gọi là R132H) hoặc đột biến chuyển hóa arginin này

thành xytosin (R132C), leuxin (R132L), serin (R132S), glyxin (R132G), valin (R132V), hoặc tương tự đã được phát hiện là xảy ra thường xuyên. Ngoài ra, các trường hợp mà đột biến xảy ra ở G97, R100, H133, A134, hoặc tương tự đã được biết đến. Các đột biến gen IDH2 thường là các đột biến chuyển hóa R140 hoặc R172 thành một axit amin khác. Ví dụ, đột biến R140Q hoặc R172K hoặc R172S đã được biết đến. Phần lớn các trường hợp đột biến cũng chỉ ra rằng một trong những alen ở dạng kiểu dại. Những đặc điểm này của các đột biến đó cho thấy gen IDH1 đột biến và gen IDH2 đột biến hoạt động như các đột biến kích hoạt.

Từ phân tích chức năng của protein IDH1R132H, có báo cáo rằng protein IDH1R132H này có hoạt tính enzym hoàn toàn khác với hoạt tính của IDH1 kiểu dại, tức là, có hoạt tính chuyển hóa 2-oxoglutarat và NADPH thành D-2-hydroxyglutarat (sau đây, được gọi là 2-HG) và NADP⁺ (tài liệu phi sáng chế 17). 2-HG đã được tạo ra với nồng độ cao trong u thần kinh đệm hoặc các tế bào ung thư bạch cầu cấp tính hoặc các tế bào nuôi cấy có đột biến như R132H, R132S, R132C, R132G, hoặc G97D của IDH1, hoặc R140Q hoặc R172K của IDH2. Các báo cáo tương tự cũng đã được thực hiện đối với các đột biến IDH1 khác (tài liệu phi sáng chế từ 18 đến 20). Từ những báo cáo này, khả năng được đưa ra là protein IDH1 đột biến biểu hiện trong khối u ảnh hưởng đến đặc tính của khối u thông qua 2-HG được tạo ra bởi hoạt tính enzym khác với IDH kiểu dại.

Đã chỉ ra rằng các tế bào ung thư bạch cầu dòng cấp tính TF-1 được gây ra để biểu hiện IDH1R132H có thể phát triển ngay cả ở môi trường không có GM-CSF (yếu tố kích thích bạch cầu đa nhân trung tính - đại thực bào). Các tế bào TF-1 biểu hiện IDH1R132H cũng được cho thấy rằng bị cản trở biệt hóa thành hồng cầu bởi tế bào tạo hồng cầu (tài liệu phi sáng chế 21). Từ những báo cáo này, người ta cho rằng các khối u được gây ra bởi chức năng của protein IDH1 đột biến có các tính chất như thúc đẩy tăng trưởng hoặc cản trở sự biệt hóa.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh Ollier cũng như hội chứng Maffucci nêu trên, việc phát hiện ra mật độ 2-HG cao được báo cáo. Cũng có báo cáo chỉ ra rằng các đột biến gen IDH1 được phát hiện ở một số bệnh nhân mắc axit niệu D-2-hydroxyglutaric

(tài liệu phi sáng chế 22). Do đó, 2-HG gây ra bởi protein IDH đột biến dường như cũng góp phần vào các tình trạng bệnh lý của các bệnh này.

Trong bối cảnh này, các thuốc ức chế hoạt tính của protein IDH1 đột biến được mong đợi là sẽ hữu ích làm các thuốc điều trị mà đặc trị các bệnh liên quan đến các đột biến IDH1, như các bệnh ung thư chẳng hạn.

Các dẫn xuất amit (các tài liệu sáng chế 6, 7, và 8), các hợp chất hai vòng (tài liệu sáng chế 9), các dẫn xuất aminopyridin (các tài liệu sáng chế 10 và 11), các dẫn xuất aminopyrimidin (tài liệu sáng chế 12), và tương tự được báo cáo ở dạng các hợp chất ức chế hoạt tính của protein IDH1 đột biến.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu phát triển hợp chất có cấu trúc mới có hoạt tính ức chế protein IDH1 đột biến tuyệt vời.

Danh sách trích dẫn

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: US3336307

Tài liệu sáng chế 2: WO1994/010145

Tài liệu sáng chế 3: WO1994/024095

Tài liệu sáng chế 4: GB2284600

Tài liệu sáng chế 5: WO2004/072051

Tài liệu sáng chế 6: WO2012/009678

Tài liệu sáng chế 7: WO2013/107291

Tài liệu sáng chế 8: WO2013/107405

Tài liệu sáng chế 9: WO2012/173682

Tài liệu sáng chế 10: WO2012/171506

Tài liệu sáng chế 11: WO2012/171337

Tài liệu sáng chế 12: WO2013/046136

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: H. Yang et al., Clin Cancer Res 18 (2012) 5562-5571.

Tài liệu phi sáng chế 2: D.W. Parsons et al., Science 321 (2008) 1807-1812.

Tài liệu phi sáng chế 3: H. Yan et al., N Engl J Med 360 (2009) 765-773.

Tài liệu phi sáng chế 4: E.R. Mardis et al., N Engl J Med 361 (2009) 1058-1066.

- Tài liệu phi sáng chế 5: P. Paschka et al., J Clin Oncol 28 (2010) 3636-3643.
- Tài liệu phi sáng chế 6: O. Kosmider et al., Leukemia 24 (2010) 1094-1096.
- Tài liệu phi sáng chế 7: A. Tefferi et al., Leukemia 24 (2010) 1302-1309.
- Tài liệu phi sáng chế 8: T.C. Pansuriya et al., Nat Genet 43 (2011) 1256-1261.
- Tài liệu phi sáng chế 9: M.F. Amary et al., Nat Genet 43 (2011) 1262-1265.
- Tài liệu phi sáng chế 10: D.R. Borger et al., Oncologist 17 (2012) 72-79.
- Tài liệu phi sáng chế 11: T. Shibata et al., Am J Pathol 178 (2011) 1395-1402.
- Tài liệu phi sáng chế 12: M.R. Kang et al., Int J Cancer 125 (2009) 353-355.
- Tài liệu phi sáng chế 13: T. Sjoblom et al., Science 314 (2006) 268-274.
- Tài liệu phi sáng chế 14: J.P. Hemerly et al., Eur J Endocrinol 163 (2010) 747-755.
- Tài liệu phi sáng chế 15: R.A. Cairns et al., Blood 119 (2012) 1901-1903.
- Tài liệu phi sáng chế 16: X. Liu et al., Cancer Med 2 (2013) 803-814.
- Tài liệu phi sáng chế 17: L. Dang et al., Nature 462 (2009) 739-744.
- Tài liệu phi sáng chế 18: P.S. Ward et al., Cancer Cell 17 (2010) 225-234.
- Tài liệu phi sáng chế 19: S. Gross et al., J Exp Med 207 (2010) 339-344.
- Tài liệu phi sáng chế 20: P.S. Ward et al., Oncogene 31 (2012) 2491-2498.
- Tài liệu phi sáng chế 21: J.A. Losman et al., Science 339 (2013) 1621-1625.
- Tài liệu phi sáng chế 22: L.E. Vissers et al., Am J Med Genet A 155A (2011) 2609-2616.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế được tạo ra từ các tình trạng này, và mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có cấu trúc có hoạt tính ức chế protein IDH1 đột biến tuyệt vời.

Phương pháp giải quyết vấn đề

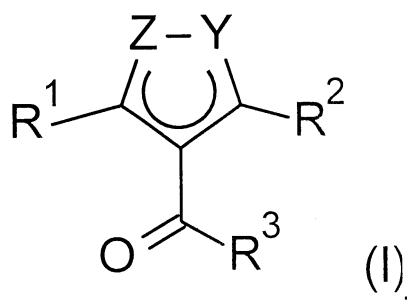
Để đạt được mục đích này, các tác giả sáng chế đã tổng hợp các hợp chất có cấu trúc khác nhau và thử nghiệm hoạt tính ức chế của chúng đối với protein IDH1 đột biến. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất cụ thể có khung isoxazol có hoạt tính ức chế protein IDH1 đột biến tuyệt vời và ức chế việc sản sinh 2-HG bởi protein này, trong khi hợp chất này cũng có thể ức chế hiệu quả sự phát triển

của các khối u khác nhau biểu hiện protein này. Trên cơ sở những phát hiện này, sáng chế được hoàn thành.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất mà có khung isoxazol và có hoạt tính ức chế protein IDH1 đột biến, muối được dụng của nó, và mô tả việc sử dụng nó và cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các đối tượng sau:

[1] hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó:

Z-Y là N-O hoặc O-N;

R¹ là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây, hoặc nhóm pyridyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây;

R² là -NR²¹R²², nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B dưới đây, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó, trong đó:

nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây, và

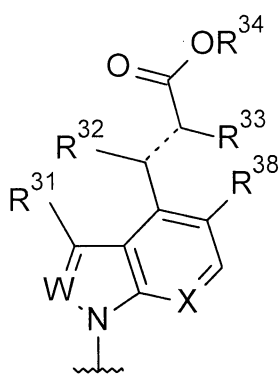
cấu trúc cầu tùy ý được liên kết trong dị vòng đó, hoặc một vòng C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được gắn vào dị vòng này qua liên kết xoắn;

mỗi R²¹ và R²² độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc -C(=O)R²³;

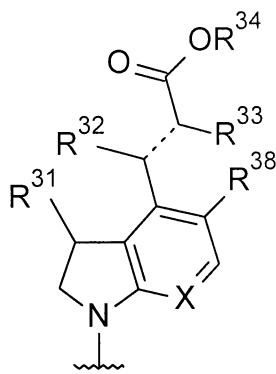
R²³ là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl;

R³ là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức từ (II) đến (IV) dưới đây:

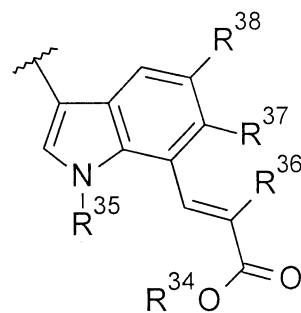
[Công thức 2]



(II)



(III)



(IV)

trong đó:

R³¹ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc nhóm C₁-C₆ alkylcarbonyl,

R³² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³¹ và R³² tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclohexan,

R³³ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³² và R³³ tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclopropan,

R³⁴ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁵ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³⁶ và R³⁷ tùy ý kết hợp tạo thành vòng benzen,

R³⁸ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

X là nguyên tử nitơ hoặc CH,

W là nguyên tử nitơ hoặc CH, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

nhóm A gồm có nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm C₁-C₆ alkoxy;

nhóm B gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm C₁-C₆ alkylamino, và nhóm di-C₁-C₆ alkylamino,

nhóm C gồm có nhóm C₂-C₆ alkenyl, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm D dưới đây, nhóm C₁-C₆ alkoxy, -NR²¹¹R²¹², -C(=O)R²¹³, và -SO₂R²¹³;

R²¹¹ và R²¹² độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl;

R²¹³ là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl; và

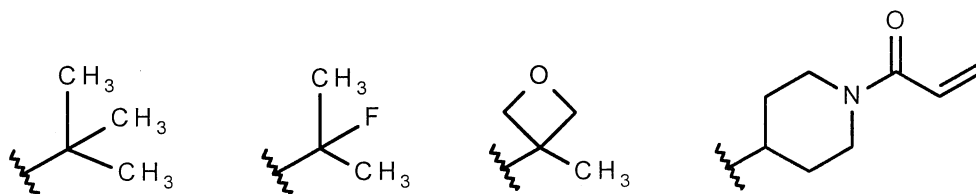
nhóm D gồm có nhóm amino, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm di-C₁-C₆ alkylamino, nhóm oxo, và nhóm C₃-C₆ xycloalkyl.

[2] hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I), R¹ là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm A.

[3] hợp chất theo mục [1] hoặc [2] hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I), R² là nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm B, hoặc nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó, trong đó nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm C.

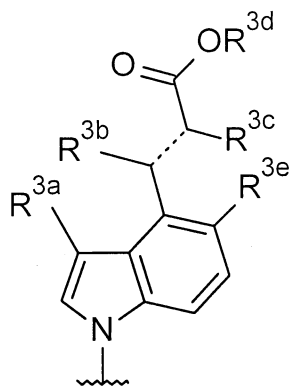
[4] hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I), R² là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 3]

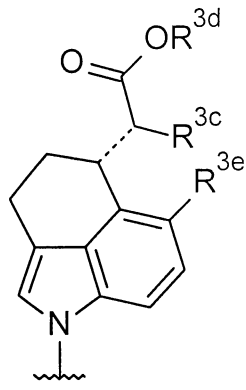


[5] hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I), R³ là nhóm có công thức (IV) hoặc (V) dưới đây:

[Công thức 4]



(IV)



(V)

trong đó:

R^{3a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl,

R^{3c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl,

R^{3d} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl,

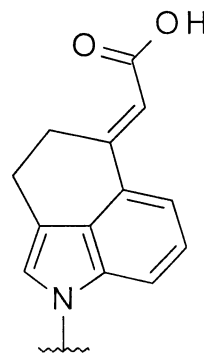
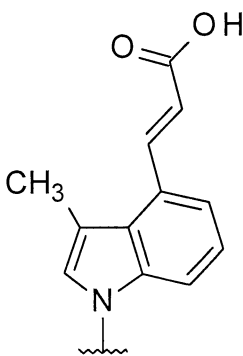
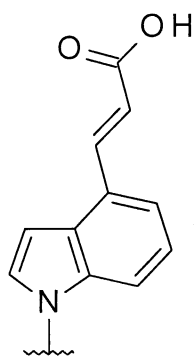
R^{3e} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

[6] hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] hoặc muối được dụng của nó,

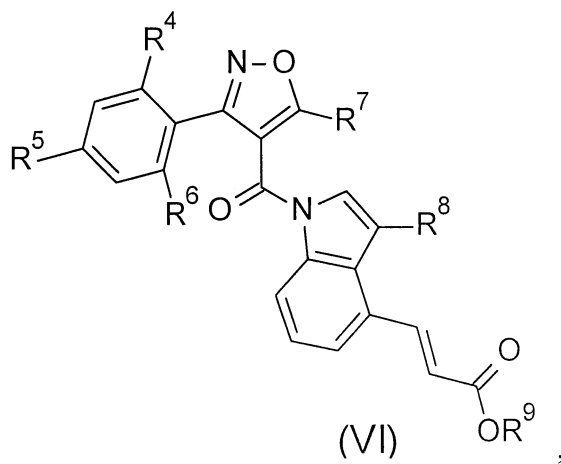
trong đó trong công thức (I), R^3 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 5]



[7] hợp chất có công thức chung VI hoặc muối được dụng của nó:

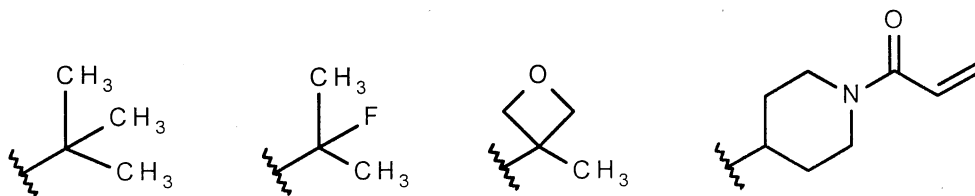
[Công thức 6]



trong đó:

mỗi trong số R^4 , R^5 , và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, R^7 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 7]

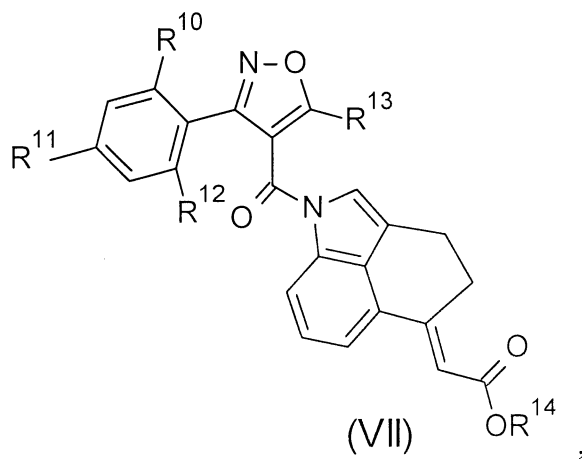


và

R^8 và R^9 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl.

[8] hợp chất có công thức chung VII hoặc muối được dụng của nó:

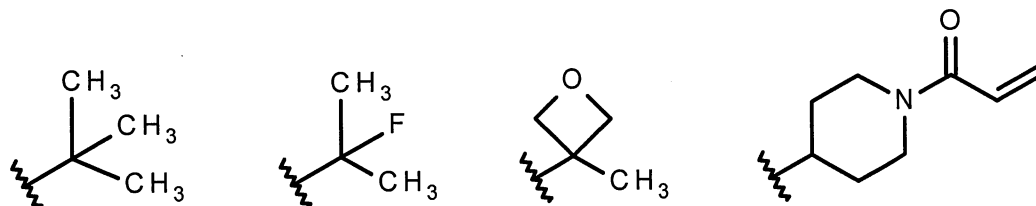
[Công thức 8]



trong đó:

R^{10} , R^{11} , và R^{12} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,
 R^{13} là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 9]



và

R^{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl.

[9] hợp chất được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic.

[10] Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic hoặc muối được dụng của nó.

[11] Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic.

[12] Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic hoặc muối được dụng của nó.

[13] Muối tert-butylamin của axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic.

[14] Chất ức chế isoxitrat dehydrogenaza 1 đột biến chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[15] Chất ức chế sự sản sinh D-2-hydroxyglutarat chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[16] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[17] Tác nhân chống khối u chống lại khối u có đột biến gen isoxitrat dehydrogenaza 1, chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[18] Tác nhân chống khối u theo mục [17], trong đó khối u là u não (bao gồm u thần kinh đệm), ung thư bạch cầu cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, u tăng sinh tủy xương, u lympho tế bào T ngoại vi, sacôm sụn, sacôm xương, ung thư ống mật, u ngoại bì thần kinh nguyên phát, u lympho nguyên bào tế bào B, ung thư tế bào hắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư kết tràng, hoặc ung thư tuyến giáp.

[19] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó để dùng trong phương pháp điều trị khối u có đột biến gen isoxitrat dehydrogenaza 1.

[20] Hợp chất theo mục [19] hoặc muối được dụng của nó, trong đó khối u là u não (bao gồm u thần kinh đệm), ung thư bạch cầu cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, u tăng sinh tủy xương, u lympho tế bào T ngoại vi, sarcoma sụn, sarcoma xương, ung thư ống mật, u ngoại bì thần kinh nguyên phát, u lympho nguyên bào tế bào B, ung thư tế bào hắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư kết tràng, hoặc ung thư tuyến giáp.

Các hợp chất có khung isoxazol cho đến nay được báo cáo là các tác nhân chống viêm (tài liệu sáng chế 1), các phối tử thụ thể dopamin kiểu phụ (tài liệu sáng chế 2), các thuốc kim hãm đáp ứng miễn dịch (tài liệu sáng chế 3), các thuốc diệt cỏ (tài liệu sáng chế 4), hoặc các chất ức chế protein sốc nhiệt (tài liệu sáng chế 5). Tuy nhiên, hợp chất ức chế hoạt tính protein IDH đột biến như vậy vẫn chưa được báo cáo. Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có tác dụng mạnh ức chế hoạt tính đối với protein IDH1 đột biến và qua đó có thể ức chế việc sản sinh 2-HG trong những tế bào biểu hiện protein này và cản trở sự phát triển của chúng. Vì các đột biến ở protein IDH1 đã được tìm thấy ở các khối u khác nhau, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó là đặc biệt hữu ích làm tác nhân chống u.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là đồ thị thể hiện các kết quả đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh 2-HG của các hợp chất theo sáng chế ở các mẫu chuột mắc ung thư bạch cầu cấp tính (AML) chứa 4 gen bao gồm IDH1R132H. Hình 1A thể hiện nồng độ 2-HG trong huyết tương, và hình 1B thể hiện mức độ 2-HG trong các tế bào tủy xương.

Hình 2 là đồ thị thể hiện các kết quả đánh giá hoạt tính chống u của các hợp chất theo sáng chế ở các mẫu chuột mắc ung thư bạch cầu cấp tính (AML) chứa 4 gen bao gồm IDH1R132H. Hình 2A thể hiện tỉ lệ của các tế bào AML dương tính với EGFP trong các tế bào tủy xương, và hình 2B thể hiện tỉ lệ của các tế bào AML dương tính với EGFP trong các tế bào máu ngoại vi. Giá trị trung bình $\pm$ độ chênh lệch cũng được thể hiện.

Hình 3 là đồ thị thể hiện các kết quả đánh giá hoạt tính chống u của các hợp chất theo sáng chế ở các mẫu chuột được cấy u nguyên bào đệm A1074 có IDH1/R132H

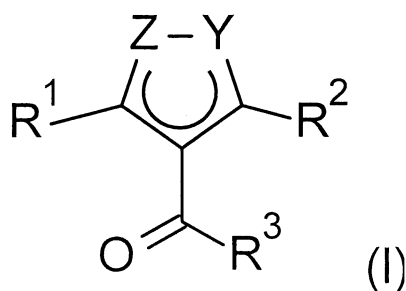
đột biến. Độ lệch trung bình và độ lệch chuẩn của thể tích khối u của mỗi nhóm trong lần thử nghiệm này được thể hiện.

Hình 4 là đồ thị thể hiện các kết quả đánh giá hoạt tính chống u của các hợp chất theo sáng chế ở các mẫu chuột được cấy u nguyên bào đệm A1074 có IDH1/R132H đột biến. Khối lượng của khối u sau khi dùng các chất kết hợp trong 4 tuần được thể hiện.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 10]



Trong công thức này, Z-Y là N-O hoặc O-N.

Trong công thức này, R¹ là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A được đưa ra dưới đây, hoặc nhóm pyridyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A được đưa ra dưới đây. R¹ tốt hơn là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A được đưa ra dưới đây.

Nhóm A gồm có nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, và nhóm C₁-C₆ alkoxy.

Trong bản mô tả này, "nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

Trong bản mô tả này, "nhóm C₁-C₆ alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm s-butyl,

nhóm t-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm 2-methylbutyl, nhóm neopentyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm hexyl, nhóm isohexyl và nhóm 4-methylpentyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₁-C₆ alkoxy” đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm oxy được gắn vào nhóm C₁-C₆ alkyl nêu trên. Các ví dụ của chúng bao gồm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm s-butoxy, nhóm t-butoxy, nhóm pentoxy, nhóm isopentoxy, nhóm 2-methylbutoxy, nhóm hexyloxy và nhóm isohexyloxy.

Trong công thức này, R² là -NR²¹R²², nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B được đưa ra dưới đây, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó.

Trong bản mô tả này, R²¹ và R²² trong “-NR²¹R²²” độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc -C(=O)R²³. R²³ là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl. “Nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh” tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, và cấu trúc cầu tùy ý được liên kết trong dị vòng đó, hoặc một vòng C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được gắn vào dị vòng này qua liên kết xoắn.

Nhóm B gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm C₁-C₆ alkylamino, và nhóm di- C₁-C₆ alkylamino.

Nhóm C gồm có nhóm C₂-C₆ alkenyl, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm D được đưa ra dưới đây, nhóm C₁-C₆ alkoxy, -NR²¹¹R²¹², -C(=O)R²¹³, và -SO₂R²¹³.

Trong bản mô tả này, R²¹¹ và R²¹² trong “-NR²¹¹R²¹²” độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl. R²¹³ trong “-C(=O)R²¹³” hoặc “-SO₂R²¹³” là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl.

Nhóm D gồm có nhóm amino, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm di- C₁-C₆ alkylamino, nhóm oxo, và nhóm C₃-C₆ xycloalkyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₃-C₆ xycloalkyl” là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, hoặc nhóm xyclohexyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₁-C₆ alkylamino” có nghĩa là nhóm mà trong đó nhóm amino được thế bằng một nhóm C₁-C₆ alkyl nêu trên. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm propylamino, nhóm isopropylamino, nhóm butylamino, nhóm isobutylamino, nhóm s-butylamino, nhóm t-butylamino, nhóm pentylamino, nhóm isopentylamino, nhóm 2-metylbutylamino, nhóm neopentylamino, nhóm 1-etylpropylamino, nhóm hexylamino, và nhóm isoheptylamino.

Trong bản mô tả này, “nhóm di-C₁-C₆ alkylamino” có nghĩa là nhóm mà trong đó nhóm amino được thế bằng hai nhóm C₁-C₆ alkyl giống hoặc khác nhau nêu trên. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm dimethylamino, nhóm diethylamino, nhóm dipropylamino, nhóm diisopropylamino, nhóm dibutylamino, nhóm diisobutylamino, nhóm dipentylamino, nhóm dineopentylamino, nhóm dihexylamino, nhóm N-etyl-N-methylamino, nhóm N-metyl-N-propylamino, nhóm N-isopropyl-N-methylamino, nhóm N-butyl-N-methylamino, nhóm N-isobutyl-N-methylamino, nhóm N-etyl-N-propylamino, nhóm N-etyl-N-isopropylamino, nhóm N-butyl-N-etylamin, và nhóm N-etyl-N-isopentylamino.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₂-C₆ alkenyl” đề cập đến nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có một liên kết đôi trong phân tử. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm vinyl, nhóm allyl, và nhóm isopropenyl.

Trong bản mô tả này, “nhóm C₂-C₆ alkynyl” đề cập đến nhóm C₂-C₆ alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có một liên kết ba trong phân tử. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm etynyl, nhóm prop-1-ynyl, nhóm prop-2-ynyl, và nhóm but-3-ynyl.

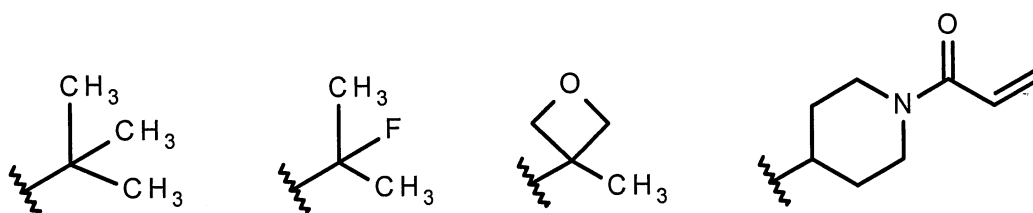
Trong bản mô tả này, “nhóm dị vòng” có nghĩa là nhóm bắt nguồn từ hợp chất đơn vòng thơm hoặc béo chứa 1 hoặc 2 nguyên tử mỗi trong số chúng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy, ngoài cacbon ở dạng các nguyên tử tạo vòng. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm furyl, nhóm pyrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm oxiranyl, nhóm aziridinyl, nhóm oxetanyl, nhóm azetidiny, nhóm tetrahydrofuranly, nhóm pyrrolidinyl, nhóm

tetrahydropyranyl, nhóm piperazinyl, nhóm tetrahydrothiopyranyl, nhóm morpholino, nhóm morpholinyl, và nhóm piperazinyl.

R^2 tốt hơn là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm B, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó.

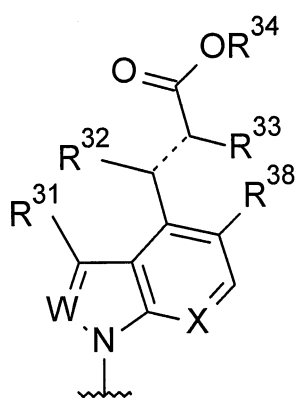
R^2 tốt hơn nữa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 11]

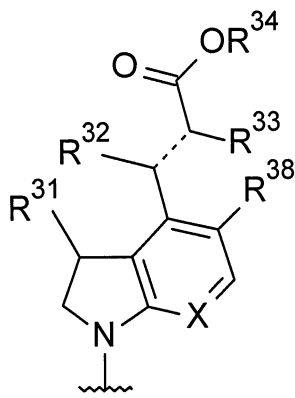


Trong công thức này, R^3 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức từ (II) đến (IV) dưới đây:

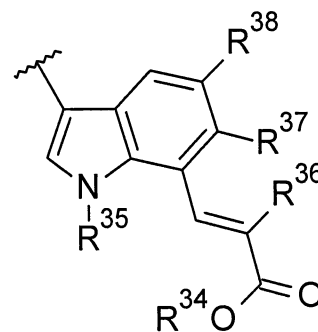
[Công thức 12]



(II)



(III)



(IV)

Trong các công thức này, R^{31} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc nhóm C_1 - C_6 alkylcarbonyl,

R^{32} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc

R^{31} và R^{32} tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclohexan,

R^{33} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc

R^{32} và R^{33} tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclopropan,

R^{34} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R^{35} là nhóm C_1-C_6 alkyl,

R^{36} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R^{37} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl, hoặc

R^{36} và R^{37} tùy ý kết hợp tạo thành vòng benzen,

R^{38} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

X là nguyên tử nitơ hoặc CH,

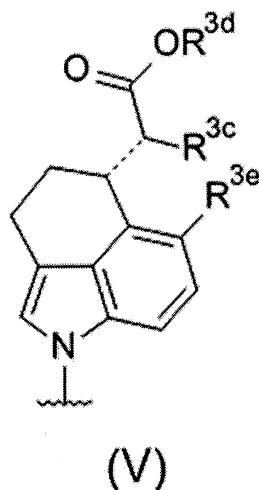
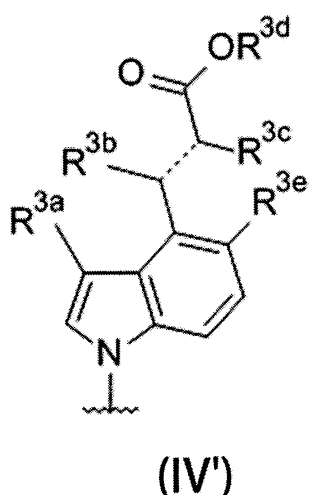
W là nguyên tử nitơ hoặc CH, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

Trong bản mô tả này, “nhóm C_1-C_6 alkylcarbonyl” đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm carbonyl được gắn vào nhóm C_1-C_6 alkyl nêu trên. Các ví dụ của chúng bao gồm nhóm metylcarbonyl, nhóm etylcarbonyl, nhóm n-propylcarbonyl, và nhóm isopropylcarbonyl.

R^3 tốt hơn là công thức (IV') hoặc (V) dưới đây:

[Công thức 13]



Trong công thức (IV') và (V),

R^{3a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R^{3c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

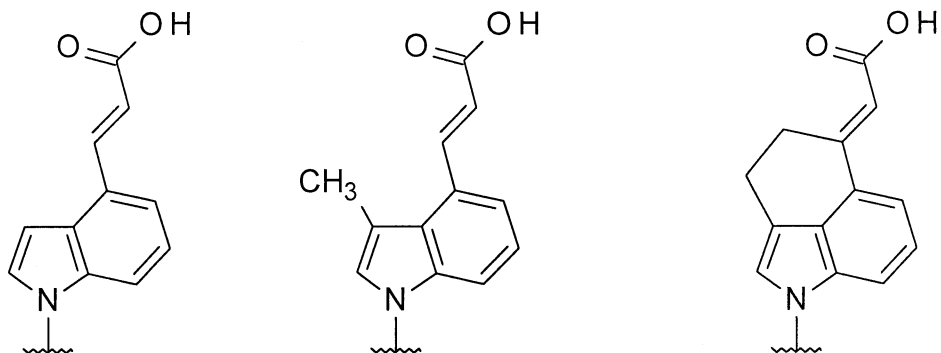
R^{3d} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl,

R^{3e} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

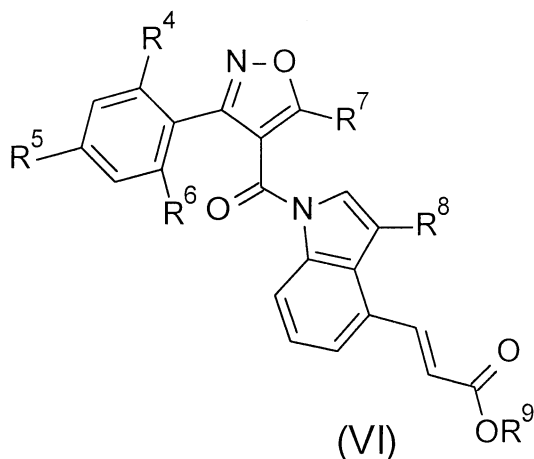
R^3 tốt hơn nữa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 14]



Hợp chất có công thức chung I tốt hơn nữa là hợp chất có công thức chung (VI) hoặc (VII) dưới đây:

[Công thức 15]

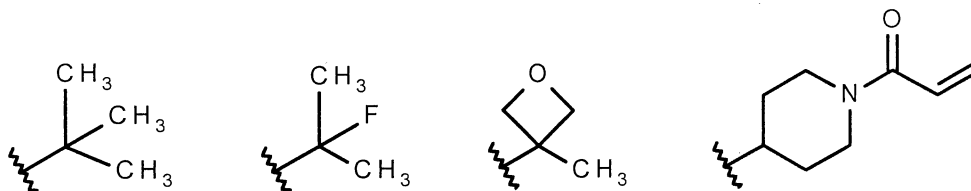


trong đó:

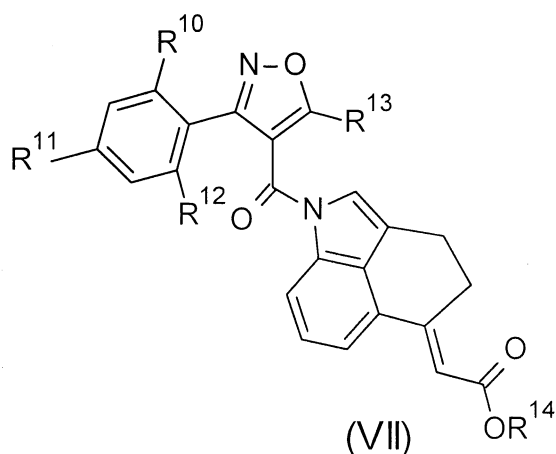
R^4 , R^5 , và R^6 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

R^7 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 16]



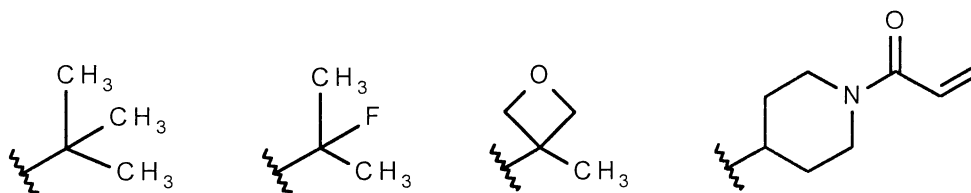
và R^8 và R^9 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl; và
[Công thức 17]



trong đó:

R^{10} , R^{11} , và R^{12} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,
 R^{13} là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 18]



và R^{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl.

Hợp chất có công thức chung (I) đặc biệt tốt hơn là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm dưới đây:

Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic.

Hợp chất theo sáng chế tốt nhất là axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic hoặc muối được dụng của nó, hoặc axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic hoặc muối được dụng của nó. Các dạng được ưu tiên của các muối được dụng của các hợp chất này là các muối tert-butylamin (các muối t-butylamin).

Trong bản mô tả này, “muối được dụng” dùng để chỉ muối mà không có độc tính đáng kể và có thể được dụng trong dược phẩm. Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối thông qua phản ứng với axit khi có nhóm bazơ hoặc thông qua phản ứng với bazơ khi có nhóm axit. Các ví dụ về muối gốc bazơ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các hydrohalogenua như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua, và hydroiodua; các muối của axit vô cơ như nitrat, perclorat, sulfat, và phosphat; các C₁-C₆ alkylsulfonat như metansulfonat, triflometansulfonat, và etansulfonat; các

arylsulfonat như benzensulfonat và p-toluensulfonat; và các carboxylat như axetat, oxalat, tartrat, và maleat.

Mặt khác, các ví dụ về muối gốc axit có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali, và muối lithi, muối các kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie, và các muối khác như muối nhôm và muối sắt; các muối amin bao gồm các muối vô cơ như muối amoni, và các muối hữu cơ như muối t-butylamin, muối t-octylamin, muối dibenzylamin, muối morpholin, muối glucosamin, muối phenylglyxin alkyl este, muối etylendiamin, muối N-metylgluxamin, muối guanidin, muối diethylamin, muối triethylamin, muối dixyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin, muối cloprocain, muối procain, muối dietanolamin, muối N-benzylphenetylamin, muối piperazin, muối tetrametylamoni, và muối tris(hydroxymetyl)aminometan; và các muối của axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat, và aspartat.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, khi được để trong không khí hoặc được kết tinh lại, có thể kết hợp với phân tử nước để tạo thành hydrat. Hydrat này cũng được bao gồm trong muối của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, khi được để trong dung môi hoặc được kết tinh lại, có thể hấp thụ loại dung môi bất kỳ để tạo thành solvat. Solvat này cũng được bao gồm trong muối của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó bao gồm tất cả các chất đồng phân (các chất đồng phân phi đối quang, các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân quay, v.v.).

Đối với hợp chất của sáng chế, các chất đồng phân này và các hỗn hợp của tất cả các chất đồng phân này đều được thể hiện bởi một công thức riêng. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân này và thậm chí cả các hỗn hợp của các chất đồng phân này theo những tỉ lệ bất kỳ.

Sáng chế còn đề cập đến chất ức chế đột biến IDH1 chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Trong bản mô tả này, các ví dụ về đột biến trong "IDH1 đột biến" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đột biến

arginin ở vị trí 132 (sau đây, được gọi là R132), các đột biến G97, các đột biến R100, các đột biến H133, và các đột biến A134 ở IDH1. Các ví dụ về các đột biến R132 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đột biến histidin (R132H), đột biến xytosin (R132C), đột biến leuxin (R132L), đột biến serin (R132S), đột biến glyxin (R132G), và đột biến valin (R132V). Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó là đặc biệt phù hợp làm chất ức chế IDH1 đột biến R132.

Trình tự axit amino điển hình của IDH1 kiểu đại có nguồn gốc từ người được mô tả trong NP_005887.2 của GenBank hoặc O75874 của UniprotKB.

IDH1 đột biến cụ thể đã được phát hiện thấy là có hoạt tính enzym chuyển hóa 2-oxoglutarat và NADPH thành 2-HG và NADP⁺, mà không được sở hữu bởi IDH1 kiểu đại, và việc sản sinh 2-HG ở nồng độ cao đã được xác nhận trong những tế bào có IDH1 đột biến cụ thể (tài liệu phi sáng chế từ 17 đến 20). Trong các ví dụ thử nghiệm (các ví dụ thử nghiệm 1, 2, 3, và 5), hợp chất theo sáng chế đã được phát hiện thấy là ức chế việc sản sinh 2-HG bằng việc ức chế hoạt tính enzym. Do đó, sáng chế đề xuất chất ức sự chế sản sinh 2-HG chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế ở dạng dược phẩm và có thể cũng được điều chế ở dạng thuốc thử cho mục đích của nghiên cứu.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể chứa những lượng không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành hợp chất đó. Các ví dụ về các chất đồng vị nguyên tử này bao gồm đơtori (2H), triti (3H), iot-125 (125I), và cacbon-14 (14C). Hợp chất có thể được đánh dấu, ví dụ, bằng các chất đồng vị phóng xạ như triti (3H), iot-125 (125I), hoặc cacbon-14 (14C). Hợp chất được đánh dấu bằng các chất đồng vị phóng xạ là hữu ích làm thuốc chữa bệnh hoặc thuốc phòng bệnh, chất phản ứng trong nghiên cứu (ví dụ, chất phản ứng thử nghiệm), và thuốc chẩn đoán bệnh (ví dụ, thuốc chẩn đoán hình ảnh in vivo). Tất cả các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, không nhất thiết là phóng xạ hay không.

Các đột biến gen IDH1 hoặc các đột biến gen IDH2 đã được tìm thấy ở những bệnh nhân có các bệnh ung thư như u não (bao gồm u thần kinh đệm), ung thư bạch cầu cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, u tăng sinh tủy xương, u lympho tế bào T ngoại vi, sarcoma sụn, sarcoma xương, ung thư ống mật, u ngoại bì thần kinh nguyên phát, u lympho nguyên bào tế bào B, ung thư tế bào hắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư kết tràng, và ung thư tuyến giáp, hoặc với bệnh Ollier hoặc hội chứng Maffucci (tài liệu phi sáng chế từ 1 đến 16). Trong các ví dụ thử nghiệm của sáng chế (các ví dụ thử nghiệm 4 và 7), hợp chất theo sáng chế đã được phát hiện thấy là ức chế sự phát triển của các tế bào u khác nhau. Do đó, được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó làm thành phần hoạt tính có thể nhắm tới, ví dụ, các bệnh này và đặc biệt phù hợp làm tác nhân chống khối u.

Sự có mặt của đột biến gen IDH1 có thể được xác nhận trong các mô thử nghiệm (ví dụ, thu được bằng cách lấy máu hoặc sinh thiết) của bệnh nhân bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này như phân tích sử dụng Western blot, ELISA, các chip DNA, thử nghiệm FISH, nhuộm hóa mô miễn dịch, các phương pháp phân tích gen khác đã biết trong lĩnh vực này {ví dụ, phân tích chuỗi Sanger, phân tích chuỗi DNA thế hệ sau (NGS), PCR, LCR (phản ứng dây chuyền ligaza), SDA (sợi chuyển vị khuếch đại), NASBA (sự khuếch đại dựa vào chuỗi nucleic axit), ICAN (sự khuếch đại bắt đầu bằng ngòi nổ đẳng nhiệt và mở hồ), và LAMP (khuếch đại đẳng nhiệt vòng lặp trung gian)}, hoặc tương tự, hoặc cách tiếp cận bệnh lý.

Trong bản mô tả này, "khối u" không giới hạn ở u ác và bao gồm mọi loại u. Các ví dụ của chúng bao gồm ung thư biểu bì, sarcoma, và các u lành. Đặc biệt, u ác cũng được diễn đạt là "ung thư".

Tác nhân chống khối u của sáng chế có thể được dùng kết hợp với tác nhân chống khối u bổ sung hoặc phương pháp điều trị bổ sung (ví dụ, xạ trị hoặc liệu pháp miễn dịch).

Các ví dụ về tác nhân chống khối u bổ sung bao gồm các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa khác nhau, kháng sinh kháng u, các thành phần thực vật kháng u, BRM (chất điều chỉnh đáp ứng sinh học), các hormone, các vitamin, các kháng thể kháng u, các thuốc đích phân tử, và các tác nhân chống khối u khác.

Cụ thể hơn, các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm: các chất alkyl hóa như mù tạt nitơ, mù tạt nitơ N-oxit, và clorambuxil; các chất alkyl hóa aziridin như carboquon và thiotepa; các chất alkyl hóa epoxit như dibrommanitol và dibromdulxitol; các chất alkyl hóa nitrosoarea như carmustin, lomustin, semustin, nimustin hydroclorua, streptozoxin, clozotoxin, và ranimustin; và các chất khác như busulfan, improsulfan tosylat, và dacarbazin.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa khác nhau bao gồm: các chất chống chuyển hóa purin như 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, và thioinosin; các chất chống chuyển hóa pyrimidin như flouraxil, tegafur, tegafur uraxil, carmofur, doxifluridin, broxuridin, xytarabin, và enoxitabin; và các chất chống folat như metotrexat và trimetrexat.

Các ví dụ về kháng sinh kháng u bao gồm: kháng sinh kháng u anthraxyclin như mitomycin C, bleomycin, peplomycin, daunorubixin, aclarubixin, doxorubixin, pirarubixin, THP-adriamycin, 4'-epidoxorubixin, và epirubixin; và các chất khác như cromycin A3 và actinomycin D.

Các ví dụ về các thành phần thực vật kháng u bao gồm: các alkaloid vinca như vindesin, vincristin, và vinblastin; các taxan như paclitaxel và docetaxel; và các epipodophyllotoxin như etoposid và teniposid.

Các ví dụ về BRM bao gồm các yếu tố gây hoại tử khối u và indometaxin.

Các ví dụ về các hormone bao gồm hydrocortison, dexametason, methylprednisolon, prednisolon, prasteron, betametason, triamcinolon, oxymetolon, nandrolon, metenolon, fosfestrol, etynyl estradiol, clormadinon, và medroxyprogesteron.

Các ví dụ về các vitamin bao gồm vitamin C và vitamin A.

Các ví dụ về các kháng thể kháng u và các thuốc đích phân tử bao gồm trastuzumab, rituximab, xetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevaxizumab, infliximab, imatinib mesylat, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, và sorafenib.

Các ví dụ về các tác nhân chống khối u khác bao gồm xisplatin, carboplatin, oxaliplatin, tamoxifen, camptothecin, ifosfamid, cyclophosphamid, melphalan, L-

asparaginaza, axeglaton, sizofiran, picibanil, procarbazin, pipobroman, neocarzinostatin, hydroxyurea, ubenimex, và krestin.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được liên hợp với gốc phụ trợ mà có tiềm năng có những đặc tính có ích về mặt trị liệu. Các ví dụ điển hình về các đặc tính hữu ích bao gồm việc thúc đẩy việc phân phối hợp chất đến vùng đích (ví dụ khối u), duy trì nồng độ điều trị của hợp chất trong vùng đích đó, sự thay đổi các đặc tính dược động học hoặc dược lực học của hợp chất, và cải thiện chỉ số điều trị hoặc độ an toàn của hợp chất. Ví dụ, kháng thể xác định cụ thể vùng mục tiêu hoặc phối tử cho một thụ thể thể hiện trong vùng đích có thể được sử dụng như là một gốc phụ trợ phù hợp.

Trong trường hợp điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó ở dạng dược phẩm, các ví dụ của chất mang được dụng được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước khử trùng, muối sinh lý, dầu thực vật, dung môi, bazơ, chất làm mềm, chất làm nhão, chất làm bóng bề mặt, chất ổn định, hương vị, chất thơm, tá dược, chất dẫn thuốc, chất khử trùng, chất kết dính, chất làm loãng, chất bổ dưỡng, chất làm mềm, chất làm trơn, chất làm tan, chất đệm, chất phủ, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất làm đặc, chất làm dịu, chất hòa tan, và các chất phụ gia khác. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được bào chế thành các dạng khác nhau như viên nén, bột, hạt, viên nang, và dung dịch theo mục đích điều trị, v.v. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó còn có thể được dùng, ví dụ, ở dạng hệ thống phân phối liposom. Gốc phụ trợ nêu trên (ví dụ, kháng thể hoặc phối tử) mà có tiềm năng có những đặc tính hữu ích về mặt điều trị có thể được thêm vào liposom.

Việc dùng thuốc cho bệnh nhân có thể theo đường uống hoặc có thể dùng ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ về cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua tĩnh mạch, dùng qua động mạch, dùng qua bắp, dùng qua màng trong tử cung, dùng qua bụng, và dùng trực tiếp vào vùng mục tiêu (ví dụ, khối u).

Liều dùng không bị giới hạn đặc biệt miễn là liều là lượng có tác dụng điều trị bệnh đang quan tâm. Liều dùng có thể được lựa chọn phù hợp theo tuổi, cân nặng, triệu chứng, tình trạng sức khỏe, mức độ tiến triển của bệnh, v.v., của bệnh nhân. Tần

suất định lượng không đặc biệt hạn chế và có thể được lựa chọn phù hợp theo mục đích. Ví dụ, liều hàng ngày có thể được dùng một lần một ngày hoặc có thể được dùng theo hai phần hoặc nhiều hơn. Trong trường hợp dùng thuốc theo sáng chế cho người, khoảng liều của thành phần hoạt tính thường khoảng 0,01mg/kg trọng lượng cơ thể đến khoảng 500mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là khoảng 0,1mg/kg trọng lượng cơ thể đến khoảng 100mg/kg trọng lượng cơ thể, một ngày. Khi sử dụng cho người, liều dùng hàng ngày tốt hơn là được dùng một lần một ngày hoặc chia từ hai đến bốn lần, và cách dùng tốt hơn là được lặp lại trong những khoảng thời gian thích hợp.

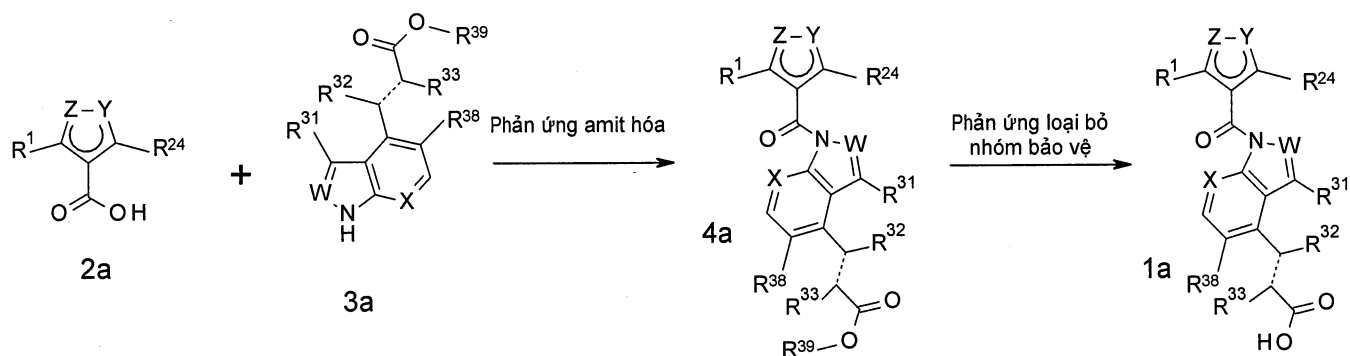
Trong trường hợp điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó ở dạng thuốc thử, thuốc thử này có thể tùy ý chứa các thành phần được chấp nhận khác cho thuốc thử, như nước khử trùng, nước muối sinh lý, chất đệm và chất bảo quản. Thuốc thử có thể được dùng theo liều phù hợp với mục đích của vật nhận (ví dụ, tế bào hoặc các phần của nó, các mô, và các động vật thí nghiệm) phù hợp với mục đích, ví dụ, để ức chế IDH1 đột biến, để ức chế việc sản sinh 2-HG, hoặc để ức chế sự phát triển của khối u.

Tiếp theo, phương pháp chung để điều chế hợp chất có công thức chung (I) sẽ được mô tả. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều phương pháp điều chế. Các phương pháp điều chế được thể hiện dưới đây được đưa ra với mục đích minh họa. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Hợp chất có công thức chung (I) và các chất trung gian để sản sinh của chúng có thể được tạo ra thông qua việc sử dụng nhiều phản ứng đã biết trong lĩnh vực này như được mô tả dưới đây. Riêng về mặt này, các nhóm chức năng trong các nguyên liệu bắt đầu hoặc các chất trung gian có thể được bảo vệ bởi các nhóm bảo vệ phù hợp. Các ví dụ về các nhóm trung gian này có thể bao gồm nhóm hydroxy, các nhóm carboxy, và nhóm amino. Về các loại nhóm bảo vệ của chúng cũng như các điều kiện sinh ra và loại bỏ các nhóm bảo vệ này, xem mô tả trong, ví dụ, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T.W. Greene và P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006).

[Phương pháp điều chế 1]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1a được đưa ra dưới đây có thể được điều chế bằng, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 19]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Trong sơ đồ này, đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{24} là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B được đưa ra dưới đây, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, hoặc nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử oxy trong vòng đó. Nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây.

Nhóm B gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và nhóm C_1 - C_6 alkoxy.

Nhóm C gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, và nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino.

(1) Chuyển hóa hợp chất 2a thành hợp chất 4a

Việc chuyển hóa hợp chất 2a thành hợp chất 4a có thể được thực hiện bằng phản ứng của halogenua axit carboxylic hoặc este hoạt tính của axit carboxylic bắt nguồn từ hợp chất axit carboxylic 2a trong sự có mặt của bazơ phù hợp (ví dụ, natri hydrit, trietylamin, N,N-di(propan-2-yl)etylamin, N-metylmorpholin, 4-dimetylaminopyridin, hoặc hỗn hợp của chúng) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, benzen, toluen, dietyl ete, diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở nhiệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là 0°C đến 100°C . Lượng xúc tác hoặc lượng dư có thể được sử dụng như lượng bazơ. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4a thành hợp chất 1a

Quá trình chuyển hóa hợp chất 4a thành hợp chất 1a thay đổi theo điều kiện phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ dựa vào loại R³⁹. Khi R³⁹ là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm benzyl, hoặc tương tự, việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với bazơ phù hợp (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, hoặc kali tert-butoxit) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (các ví dụ của chúng bao gồm metanol, etanol, nước, tetrahydrofuran, dioxan, và các dung môi hỗn hợp của chúng, và nước và dung môi hữu cơ trộn với nhau ở một tỷ lệ tùy ý được ưu tiên) ở nhiệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

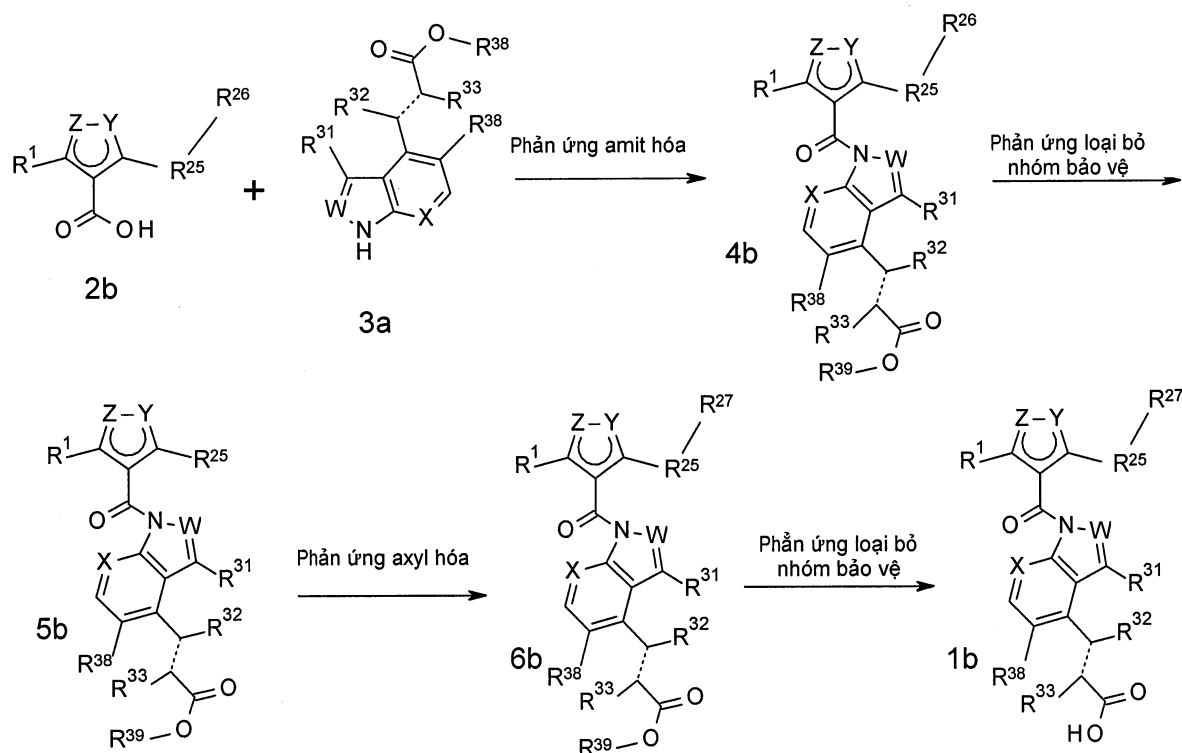
Khi R³⁹ là nhóm tert-butyl hoặc tương tự, việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với, ví dụ, axit trifloaxetic, axit clohydric, hoặc axit formic, trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, diclometan, cloroform, metanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở nhiệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Các hợp chất 2a và 3a, mà là các nguyên liệu bắt đầu để điều chế, có thể được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

[Phương pháp điều chế 2]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1b được đưa ra dưới đây có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 20]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Trong sơ đồ này, đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{25} là nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử nitơ trong vòng đó.

Dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh được gắn vào R^{26} thông qua nguyên tử nitơ trong vòng đó. Dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, và cấu trúc cầu tùy ý được liên kết trong dị vòng đó, hoặc một vòng C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được gắn vào dị vòng này qua liên kết xoắn.

R^{26} là nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và các ví dụ của chúng bao gồm nhóm 2-nitrophenylsulfonyl.

R^{27} là $-C(=O)R^{23}$ hoặc $-SO_2R^{23}$.

R^{23} là nhóm C_2 - C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 alkynyl.

Nhóm C gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xiano, nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm D được đưa ra dưới đây, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, và $-NR^{21}R^{22}$.

Trong bản mô tả này, R^{21} và R^{22} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc $-C(=O)R^{23}$. R^{23} là nhóm C_2 - C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 alkynyl.

Nhóm D gồm có nhóm amino, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino, nhóm oxo, và nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 2b thành hợp chất 4b

Quá trình chuyển hóa hợp chất 2b thành hợp chất 4b có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (1) của [phương pháp điều chế 1].

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4b thành hợp chất 5b

Khi R^{26} là nhóm 2-nitrophenylsulfonyl hoặc tương tự, quá trình chuyển hóa hợp chất 4b thành hợp chất 5b có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với bazơ phù hợp (ví dụ, kali carbonat hoặc xesi carbonat) và dẫn xuất thiol (ví dụ, benzenethiol) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, axetonitril, N,N-dimetylformamit, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở nhiệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 5b thành hợp chất 6b

Quá trình chuyển hóa hợp chất 5b thành hợp chất 6b có thể được thực hiện bằng phản ứng của hợp chất 5b với halogenua axit carboxylic hoặc halogenua của axit sulfonic trong sự có mặt của bazơ phù hợp (ví dụ, bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-di(propan-2-yl)etylamin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, pyridin, 2,6-lutidin, hoặc diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, hoặc bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, hoặc natri bicarbonat) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, diclometan, cloroform, tetrahydrofuran, etyl axetat, toluen, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). nhiệt độ phản ứng luôn ở trong khoảng từ -78°C đến 100°C hoặc điểm sôi của dung môi và tốt hơn là từ -10°C đến khoảng nhiệt độ trong phòng. Ở phương pháp khác, hợp chất 6b theo sáng chế còn có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất 5b với axit carboxylic hoặc axit sulfonic trong sự có mặt

của tác nhân cô đặc phù hợp (ví dụ, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, diclometan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, etyl axetat, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). Nhiệt độ phản ứng luôn ở trong khoảng từ -78°C đến 100°C hoặc điểm sôi của dung môi và tốt hơn là từ 0°C đến 50°C. Nếu cần, bazơ như trietylamin, N,N-di(propan-2-yl)etylamin, N-metylmorpholin, hoặc 4-dimethylaminopyridin có thể được bổ sung vào đó. Ngoài ra, chất thúc đẩy phản ứng như 1-hydroxybenzotriazol hoặc N-hydroxysuxinimit còn có thể được bổ sung vào đó.

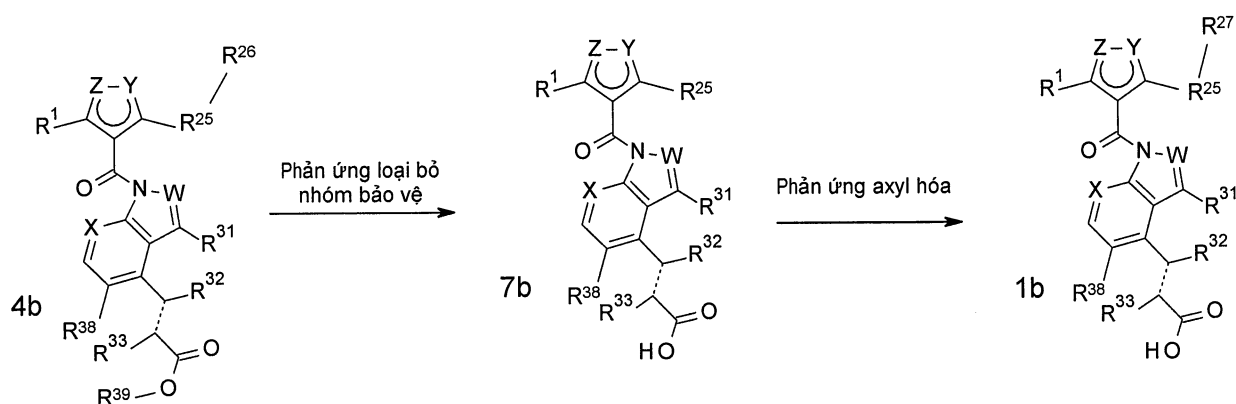
(4) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6b thành hợp chất 1b

Quá trình chuyển hóa hợp chất 6b thành hợp chất 1b có thể được thực hiện bằng phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

[Phương pháp điều chế 3]

Khi R²⁶ là nhóm tert-butoxycarbonyl và R³⁹ là nhóm tert-butyl trong [Phương pháp điều chế 2], hợp chất 1b còn có thể được tổng hợp bằng phương pháp điều chế dưới đây:

[Công thức 21]



(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4b thành hợp chất 7b

Quá trình chuyển hóa hợp chất 4b thành hợp chất 7b có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với, ví dụ, axit trifloaxetic, axit clohydric, hoặc axit formic, trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, diclometan, cloroform, metanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở

nhệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

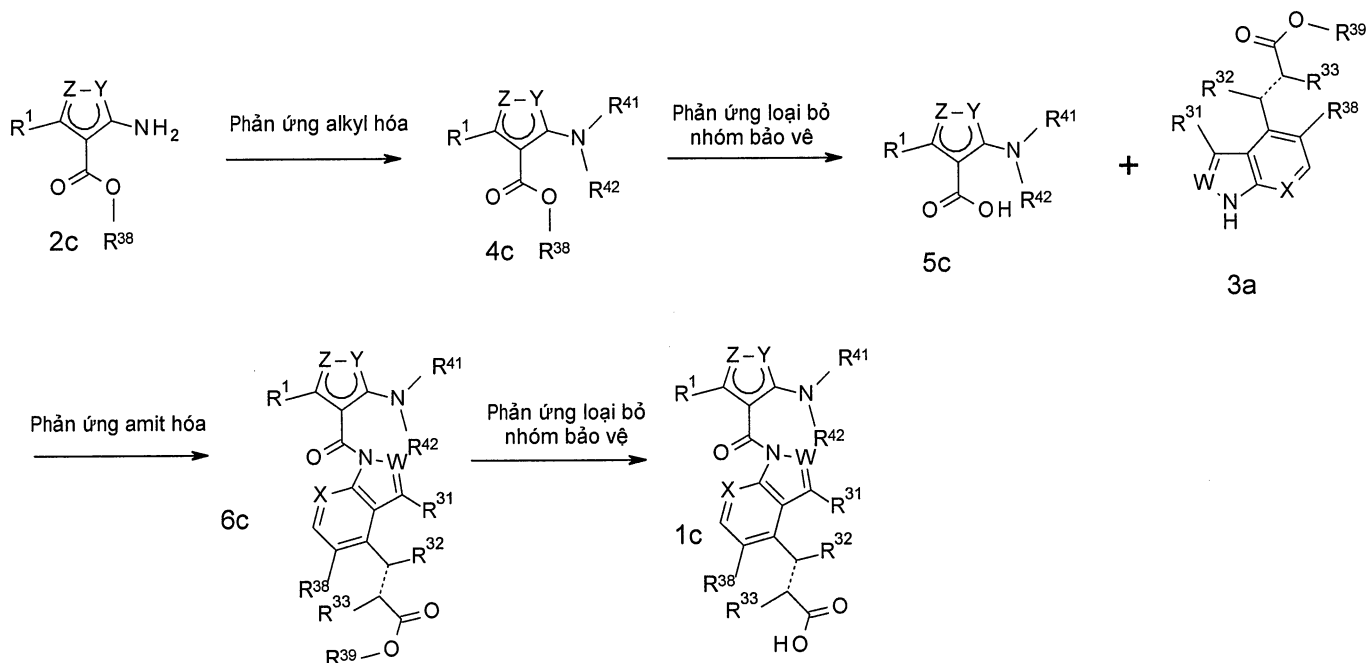
(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 7b thành hợp chất 1b

Quá trình chuyển hóa hợp chất 7b thành hợp chất 1b có thể được thực hiện bằng phản ứng Schotten-Baumann. Đặc biệt, việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng phản ứng với halogenua axit carboxylic hoặc halogenua của axit sulfonic trong điều kiện hệ thống hai lớp sử dụng dung môi phù hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, diclometan hoặc cloroform) và dung dịch chứa nước của bazơ như natri bicarbonat hoặc natri hydroxit. Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

[Phương pháp điều chế 4]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1c được đưa ra dưới đây có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 22]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Trong sơ đồ này, đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{41} và R^{42} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc R^{41} và R^{42} tùy ý kết hợp tạo thành vòng xycloalkyl hoặc dị vòng béo có nguyên tử oxy trong vòng đó.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 2c thành hợp chất 4c

Quá trình chuyển hóa hợp chất 2c thành hợp chất 4c có thể được thực hiện bằng phản ứng với alkyl halogenua trong sự có mặt của bazơ phù hợp (ví dụ, kali carbonat, xesi carbonat, hoặc hỗn hợp của chúng) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, N,N-dimetylformamit, axeton, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 50°C đến 100°C . lượng dư có thể được sử dụng như lượng bazơ. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 giờ đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 8 giờ đến 24 giờ.

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4c thành hợp chất 5c

Quá trình chuyển hóa hợp chất 4c thành hợp chất 5c có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 5c thành hợp chất 6c

Quá trình chuyển hóa hợp chất 5c thành hợp chất 6c có thể được thực hiện bằng phản ứng amit hóa thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (1) của [phương pháp điều chế 1].

(4) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6c thành hợp chất 1c

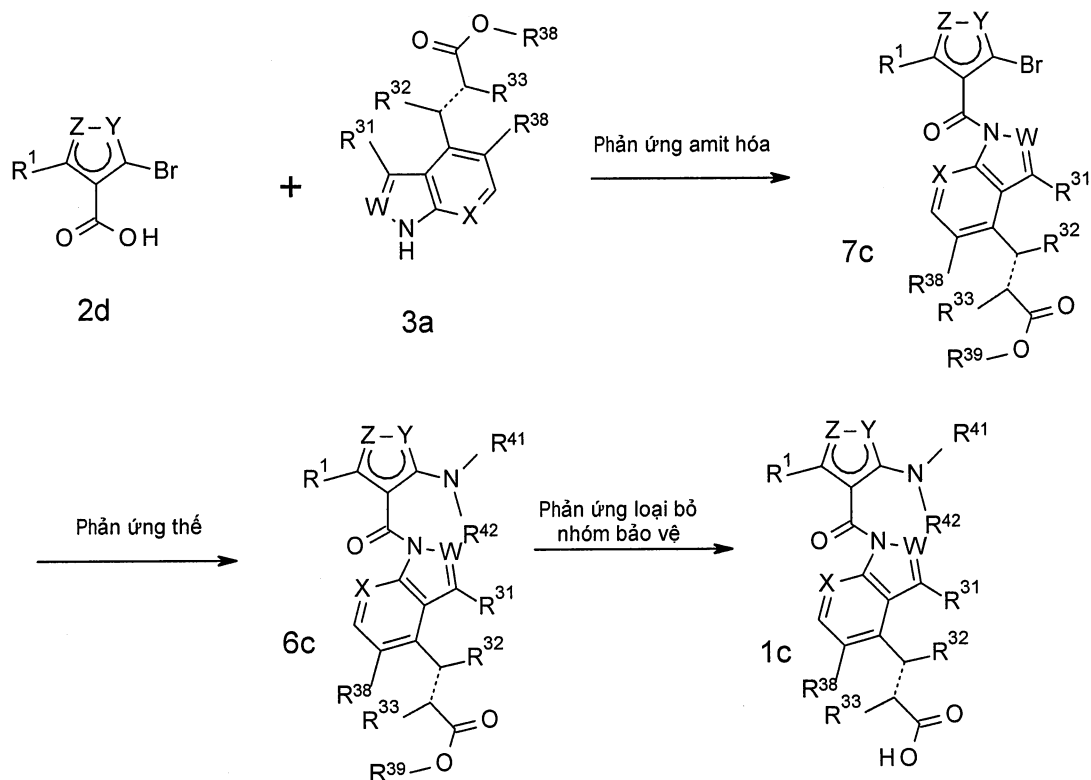
Quá trình chuyển hóa hợp chất 6c thành hợp chất 1c có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

Hợp chất 2c, mà là nguyên liệu bắt đầu cho việc điều chế, có thể được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

[Phương pháp điều chế 5]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1c được đưa ra dưới đây còn có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 23]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{38} , W , X , Y , và Z là như được định nghĩa trên đây. Trong sơ đồ này, đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{41} và R^{42} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc R^{41} và R^{42} tùy ý kết hợp tạo thành vòng xycloalkyl hoặc dị vòng béo có nguyên tử oxy trong vòng đó.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 2d thành hợp chất 7c

Quá trình chuyển hóa hợp chất 2d thành hợp chất 7c có thể được thực hiện bằng phản ứng amit hóa thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (1) của [phương pháp điều chế 1].

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 7c thành hợp chất 6c

Quá trình chuyển hóa hợp chất 7c thành hợp chất 6c có thể được thực hiện bằng cách phản ứng amin tương ứng trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, N,N-dimetylformamit, axeton, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng) ở nhiệt độ từ -30°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C . Trong phản ứng này, bazơ phù hợp (ví dụ, trietylamin, N,N-di(propan-2-yl)etylamin, N-metylmorpholin, kali carbonat, hoặc hỗn hợp của

chúng) còn có thể được dùng theo lượng dư. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6c thành hợp chất 1c

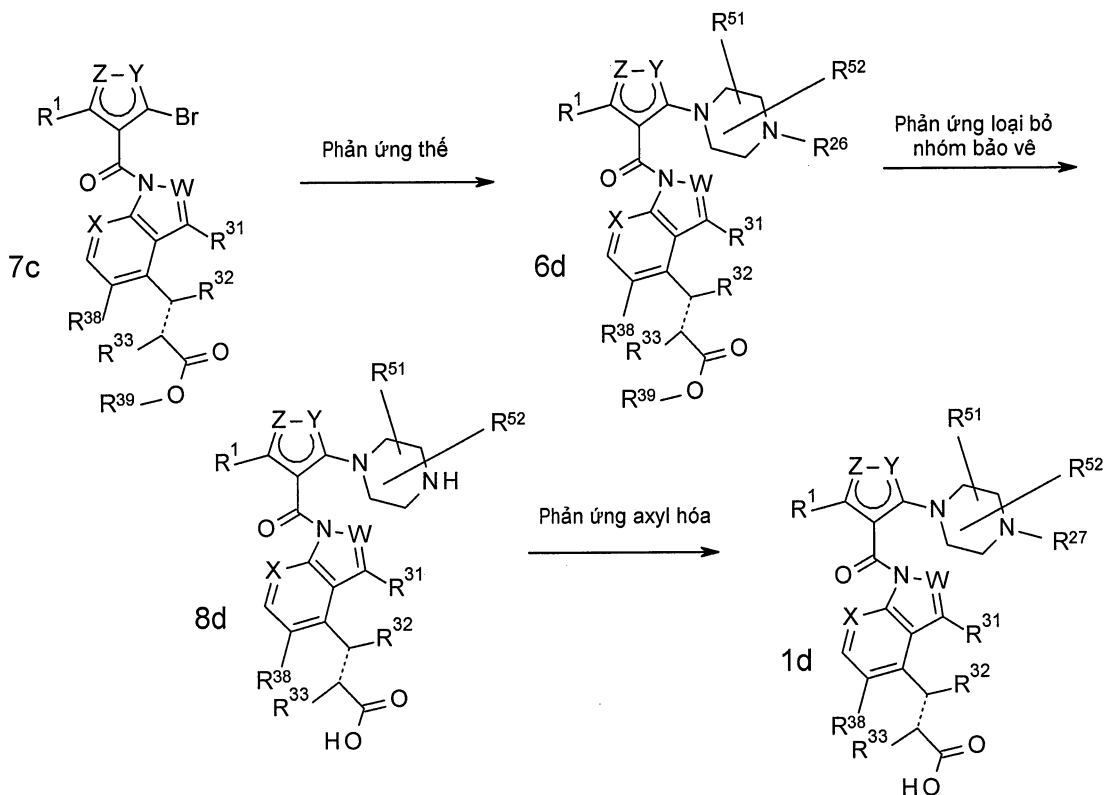
Quá trình chuyển hóa hợp chất 6c thành hợp chất 1c có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

Hợp chất 2d, mà là nguyên liệu bắt đầu cho việc điều chế, có thể được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

[Phương pháp điều chế 6]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1d được đưa ra dưới đây có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 24]



Trong sơ đồ này, R¹, R³¹, R³², R³³, R³⁸, W, X, Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. Trong sơ đồ này, đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi. R³⁹ là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, và các ví dụ của chúng bao gồm nhóm tert-butyl.

R⁵¹ và R⁵² độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc R⁵¹ và R⁵² tùy ý kết hợp tạo thành vòng xycloalkyl.

R^{26} là nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và các ví dụ của chúng bao gồm nhóm tert-butoxycarbonyl.

R^{27} là $-C(=O)R^{23}$ hoặc $-SO_2R^{23}$.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 7c thành hợp chất 6d

Quá trình chuyển hóa hợp chất 7c thành hợp chất 6d có thể được thực hiện bằng phản ứng thế thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 5].

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6d thành hợp chất 8d

Quá trình chuyển hóa hợp chất 6d thành hợp chất 8d có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (1) của [phương pháp điều chế 3].

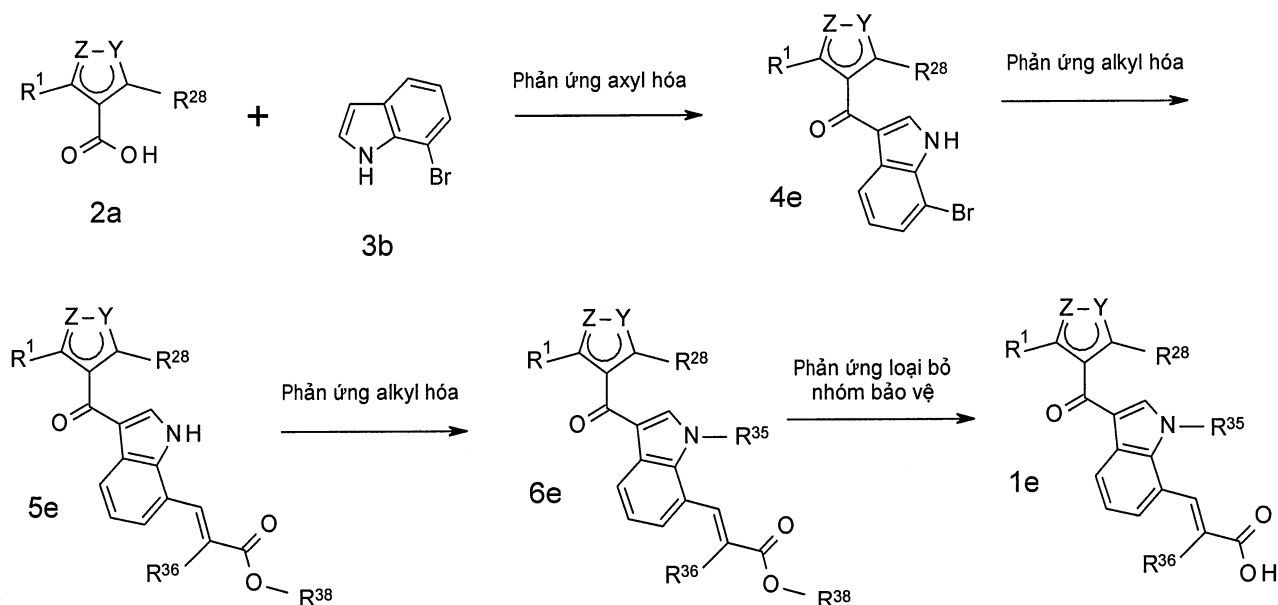
(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 8d thành hợp chất 1d

Quá trình chuyển hóa hợp chất 8d thành hợp chất 1d có thể được thực hiện bằng phản ứng axyl hóa tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 3].

[Phương pháp điều chế 7]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1e được đưa ra dưới đây có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 25]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , Y, và Z là như được định nghĩa trên đây. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{28} là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B được đưa ra dưới đây, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, hoặc nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử oxy trong vòng đó. Nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây.

Nhóm B gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và nhóm C_1 - C_6 alkoxy.

Nhóm C gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, và nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 2a thành hợp chất 4e

Quá trình chuyển hóa hợp chất 2a thành hợp chất 4e có thể được thực hiện bằng phản ứng Friedel-Crafts. Đặc biệt, việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng axit carboxylic clorua được điều chế từ hợp chất 2a, hợp chất 3b, và clorua kim loại (ví dụ, nhôm clorua khan hoặc kẽm clorua khan) trong dung môi thích hợp mà không có ảnh hưởng đối với phản ứng (ví dụ, diclometan). Nhiệt độ phản ứng có thể từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Clorua kim loại được sử dụng tốt hơn là từ được sử dụng ở từ 1 đến đương lượng mol dư ra.

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4e thành hợp chất 5e

Quá trình chuyển hóa hợp chất 4e thành hợp chất 5e có thể được thực hiện bằng phản ứng Heck. Đặc biệt, việc chuyển hóa được thực hiện bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ (ví dụ, natri carbonat, kali carbonat, trikali phosphat, hoặc N,N-di(propan-2-yl)etylamin) và phối tử (ví dụ, triphenylphosphin) trong sự có mặt của este axit acrylic tương ứng và chất xúc tác chuyển hóa kim loại phù hợp (ví dụ, hợp chất paladi) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, toluen, 1,4-dioxan, hoặc nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). Este axit acrylic có sẵn trên thị trường hoặc có thể tạo ra bởi phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Đối với phản ứng ghép cặp, nhiệt độ

phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến 300°C , tốt hơn nữa là từ nhiệt độ trong phòng đến 200°C (nhiệt độ tối ưu là từ 80°C đến 100°C). Phản ứng còn có thể được thực hiện bằng cách phản ứng trong bình kín hoặc dưới chiếu xạ vi sóng. Mỗi trong số este axit acrylic và bazơ này tốt hơn là từ được sử dụng ở từ 1 đến đương lượng mol dư ra so với hợp chất 4e. Tốt hơn nữa là, este axit acrylic này được sử dụng ở từ 1 đến 1,5 đương lượng mol, và bazơ là từ 1 đến 5 đương lượng mol. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 phút đến 60 giờ, tốt hơn nữa là từ 5 phút đến 24 giờ.

(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 5e thành hợp chất 6e

Quá trình chuyển hóa hợp chất 5e thành hợp chất 6e có thể được thực hiện bằng phản ứng với alkyl halogenua trong sự có mặt của bazơ phù hợp (ví dụ, natri hydrit) trong dung môi thích hợp mà không có tác dụng ngược đối với phản ứng (ví dụ, N,N-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran) hoặc hỗn hợp dung môi của chúng ở nhiệt độ từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Lượng dư có thể được sử dụng như lượng bazơ. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 giờ đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 8 giờ đến 24 giờ.

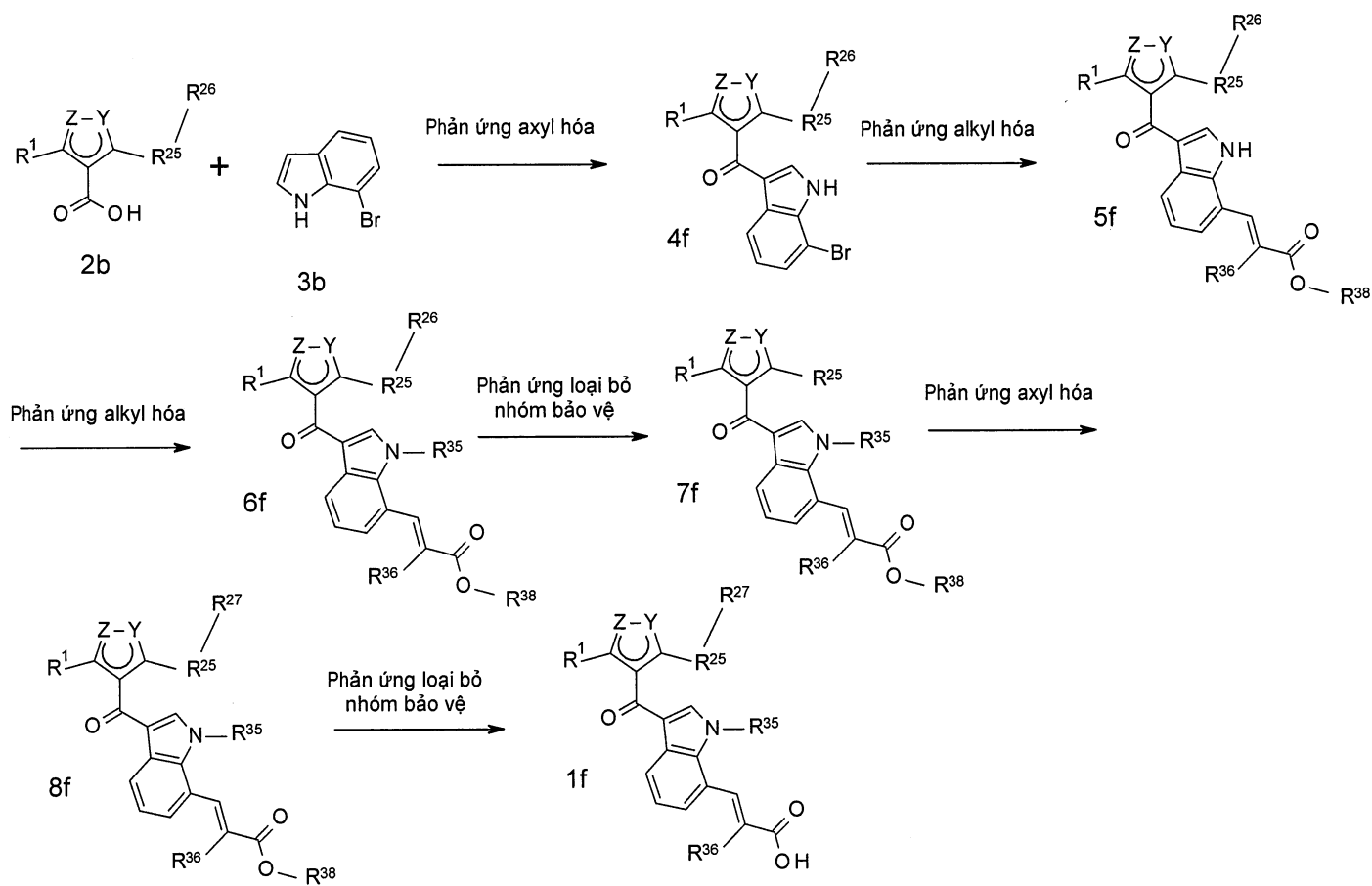
(4) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6e thành hợp chất 1e

Quá trình chuyển hóa hợp chất 6e thành hợp chất 1e có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

[Phương pháp điều chế 8]

Trong số các hợp chất có công thức (I), hợp chất 1f được đưa ra dưới đây có thể được điều chế theo, ví dụ, sơ đồ phản ứng dưới đây:

[Công thức 26]



Trong sơ đồ này, R^1 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{35} , R^{36} , Y , và Z là như được định nghĩa trên đây. R^{39} là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy.

R^{25} là nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử nitơ trong vòng đó. Dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh được gắn vào R^{26} thông qua nguyên tử nitơ trong vòng đó. Dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được đưa ra dưới đây, và cấu trúc cầu tùy ý được liên kết trong dị vòng đó, hoặc một vòng C_3 - C_6 xycloalkyl tùy ý được gắn vào dị vòng này qua liên kết xoắn.

R^{26} là nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và các ví dụ của chúng bao gồm nhóm 2-nitrophenylsulfonyl.

R^{27} là $-C(=O)R^{23}$ hoặc $-SO_2R^{23}$.

R^{23} là nhóm C_2 - C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 alkynyl.

Nhóm C gồm có nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm D được đưa ra dưới đây, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, và $-NR^{21}R^{22}$.

Trong bản mô tả này, R^{21} và R^{22} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl, hoặc

$-C(=O)R^{23}$. R^{23} là nhóm C_2 - C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 alkynyl.

Nhóm D gồm có nhóm amino, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino, nhóm oxo, và nhóm C_3 - C_6 cycloalkyl.

(1) Quá trình chuyển hóa hợp chất 2b thành hợp chất 4f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 2b thành hợp chất 4f có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (1) của [phương pháp điều chế 7].

(2) Quá trình chuyển hóa hợp chất 4f thành hợp chất 5f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 4f thành hợp chất 5f có thể được thực hiện bằng phản ứng alkyl hóa thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 7].

(3) Quá trình chuyển hóa hợp chất 5f thành hợp chất 6f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 5f thành hợp chất 6f có thể được thực hiện bằng phản ứng alkyl hóa thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (3) của [phương pháp điều chế 7].

(4) Quá trình chuyển hóa hợp chất 6f thành hợp chất 7f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 6f thành hợp chất 7f có thể được thực hiện bằng phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 2].

(5) Quá trình chuyển hóa hợp chất 7f thành hợp chất 8f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 7f thành hợp chất 8f có thể được thực hiện bằng phản ứng axyl hóa thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (3) của [phương pháp điều chế 2].

(6) Quá trình chuyển hóa hợp chất 8f thành hợp chất 1f

Quá trình chuyển hóa hợp chất 8f thành hợp chất 1f có thể được thực hiện bằng phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ thông thường tương tự như phương pháp được mô tả trên đây ở mục (2) của [phương pháp điều chế 1].

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với sự viện dẫn đến các ví dụ tham khảo, các ví dụ, và các ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

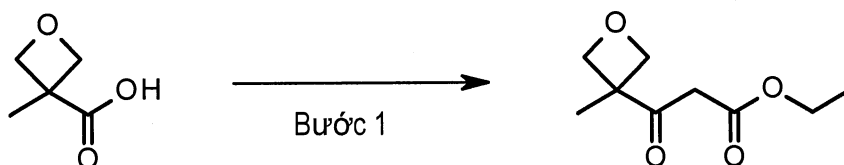
Chất rửa giải trong sắc ký cột trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ được thực hiện dưới sự quan sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Trong quan sát TLC, silicagel 60 F₂₅₄ hoặc silicagel 60 NH₂F₂₅₄S được sản xuất bởi Merck KGaA được sử dụng làm đĩa TLC; dung môi được sử dụng làm dung môi rửa giải trong sắc ký cột được sử dụng làm dung môi đang phát triển; và máy dò UV được dùng trong phương pháp dò. Silicagel SK-85 (từ 230 đến 400mesh) cũng được sản xuất bởi Merck KGaA hoặc Chromatorex NH (từ 200 đến 350mesh) được sản xuất bởi Fuji Silysia Chemical Ltd. được sử dụng làm silicagel cho các cột. Ngoài sắc ký cột thông thường, thiết bị tinh chế tự động từ Yamazen Corp. (YFLC-5404-FC) hoặc thiết bị tinh chế tự động từ Biotage Japan Ltd. (HORIZON, SP1, hoặc Isolera) được sử dụng một cách phù hợp. Dung môi rửa giải được sử dụng là dung môi được dùng cho ví dụ tham khảo hoặc ví dụ. Các từ viết tắt được sử dụng trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ là như được định nghĩa dưới đây.

mg: miligam, g: gam, µl: microlit, ml: mililit, L: lit, và MHz: megahertz.

Trong các ví dụ dưới đây, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (sau đây, được gọi là ¹H-NMR: 400 MHz) được hiển thị bằng độ dịch chuyển hóa học δ (ppm) được xác định bằng tetrametylsilan làm chuẩn. Các mẫu tách được hiển thị bằng s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = vạch bội, và br = rộng.

[Ví dụ tham khảo K-1] Ethyl 3-(3-metyloxetan-3-yl)-3-oxopropanoat

[Công thức 27]



[Bước 1]

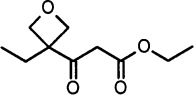
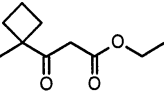
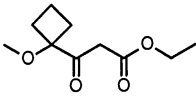
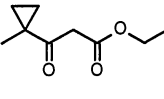
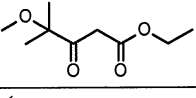
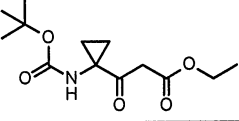
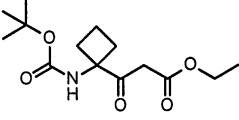
Dung dịch chứa axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (4,78g) trong tetrahydrofuran (80 ml) được bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (7,35g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Kali monoethyl malonat (7,01g) và magie clorua

(3,92g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc. Dịch lọc được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,98g).

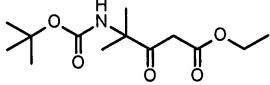
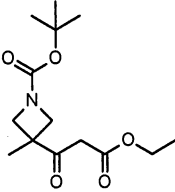
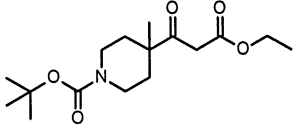
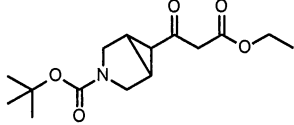
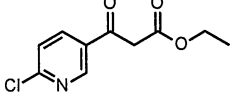
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,60 (3H, s), 3,62 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,45 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,91 (2H, d, $J = 6,7$ Hz).

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1.

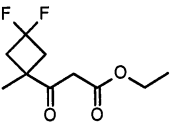
Bảng 1

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
K-2	Etyl 3-(3-etyloxetan-3-yl)-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0,88(3H,t,J=7,3 Hz), 1,29(3H,t,J=7,3 Hz), 2,07(2H,q,J=7,5 Hz), 3,51(2H,s), 4,21(2H,q,J=7,3 Hz), 4,45(2H,d,J=6,7 Hz), 4,87(2H,d,J=6,7 Hz).
K-3	Etyl 3-(1-metylxyclobutyl)-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,28(3H,t,J=7,3 Hz), 1,41(3H,s), 1,73-1,85(3H,m), 1,93-2,04(1H,m), 2,40-2,50(2H,m), 3,46(2H,s), 4,20(2H,q,J=7,3 Hz).
K-4	Etyl 3-(1-metoxycyclobutyl)-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,28(3H,t,J=7,3 Hz), 1,60-1,86(2H,m), 2,10-2,19(2H,m), 2,34-2,42(2H,m), 3,17(3H,s), 3,58(2H,s), 4,20(2H,q,J=7,3 Hz).
K-5	Etyl 3-(1-metylcyclopropyl)-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0,81(2H,q,J=3,6 Hz), 1,26-1,31(5H,m), 1,37(3H,s), 3,46(2H,s), 4,20(2H,q,J=7,1 Hz).
K-6	Etyl 4-metoxi-4-metyl-3-oxopentanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,28(3H,t,J=7,3 Hz), 1,32(6H,s), 3,25(3H,s), 3,64(2H,s), 4,19(2H,q,J=7,3 Hz).
K-7	Etyl 3-[1-(tert-butoxycarbonylamino)cyclopropyl]-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,18-1,23(2H,m), 1,29(3H,t,J=7,3 Hz), 1,47(9H,s), 1,62-1,66(2H,m), 3,67(2H,s), 4,21(2H,q,J=7,3 Hz), 5,26(1H,brs).
K-8	Etyl 3-[1-(tert-butoxycarbonylamino)cyclobutyl]-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,28(3H,t,J=7,3 Hz), 1,44(9H,brs), 1,82-2,10(4H,m), 2,62-2,71(2H,m), 3,55(2H,s), 4,19(2H,q,J=7,3 Hz), 5,06-5,23(1H,m).

Bảng 2

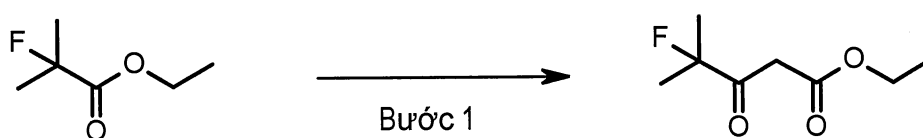
K-9	Etyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-3-oxopentanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,27(3H,t,J=7,3 Hz), 1,41(6H,brs), 1,44(9H,s), 3,63(2H,s), 4,19(2H,q,J=7,3 Hz), 4,70-5,04(1H,m).
K-10	tert-butyl 3-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,29(3H,t,J=7,3 Hz), 1,44(9H,s), 1,54(3H,s), 3,56(2H,s), 3,62-3,69(2H,m), 4,10-4,25(4H,m).
K-11	tert-butyl 4-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-4-metylpiiperidin-1-carboxylat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,19(3H,s), 1,28(3H,t,J=7,3 Hz), 1,38-1,52(10H,m), 1,97(2H,ddd,J=13,6,3,3,1,7 Hz), 3,19-3,26(2H,m), 3,46-3,64(4H,m), 4,20(2H,q,J=7,3 Hz).
K-12	tert-butyl 6-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,29(3H,t,J=7,3 Hz), 1,45(9H,s), 1,92(1H,t,J=3,0 Hz), 2,11-2,21(2H,m), 3,39-3,48(2H,m), 3,56(2H,s), 3,59(1H,d,J=11,5 Hz), 3,68(1H,d,J=11,5 Hz), 4,21(2H,q,J=7,1 Hz).
K-13	Etyl 3-(6-clo-3-pyridyl)-3-oxopropanoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,35(3H,t,J=7,0 Hz), 3,98(1H,s), 4,29(2H,q,J=7,0 Hz), 5,68(1H,s), 7,40(1H,d,J=8,5 Hz), 8,01(1H,dd,J=8,5,2,4 Hz), 8,77(1H,d,J=2,4 Hz). MS(m/z): 228(M+H) ⁺ .

Bảng 3

K-14	Ethyl 3-(3,3-diflo-1-metylcyclobutyl)-3-oxopropanoat 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1,29(3\text{H}, \text{t}, J=7,3 \text{ Hz}), 1,51(3\text{H}, \text{s}), 2,34-2,45(2\text{H}, \text{m}), 2,94-3,08(2\text{H}, \text{m}), 3,53(2\text{H}, \text{s}), 4,21(2\text{H}, \text{q}, J=7,3\text{Hz}).$
------	---	--

[Ví dụ tham khảo K-15] Ethyl 4-flu-4-metyl-3-oxopentanoat

[Công thức 28]



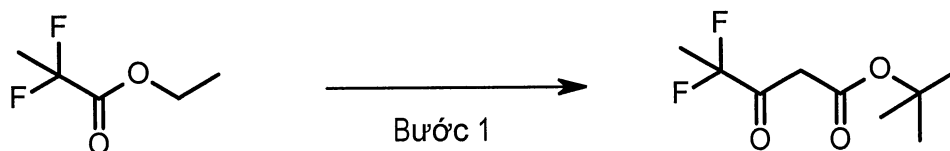
[Bước 1]

Huyền phù chứa natri hydrit (55% dầu, 6,10g) trong tetrahydrofuran (40 ml) được bổ sung từng giọt hỗn hợp chứa ethyl 2-flu-2-metylpropanoat (12,5g) và ethyl axetat (12,3g) trong 20 phút, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, tiếp theo là chiết bằng n-hexan. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô. Chất dầu nổi trên bề mặt được loại bỏ để thu được dạng thô của hợp chất nêu ở đề mục này (16,60g), mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1,29(3\text{H}, \text{t}, J = 7,3 \text{ Hz}), 1,50(6\text{H}, \text{d}, J = 21,2 \text{ Hz}), 3,66(2\text{H}, \text{d}, J = 3,6 \text{ Hz}), 4,21(2\text{H}, \text{q}, J = 7,3 \text{ Hz}).$

[Ví dụ tham khảo K-16] tert-butyl 4,4-diflo-3-oxopentanoat

[Công thức 29]



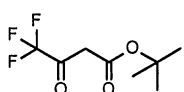
[Bước 1]

Dung dịch chứa lithi di(propan-2-yl)amit (1,12mol dung dịch trong tetrahydrofuran, 36ml) trong tetrahydrofuran (50ml) được bổ sung tert-butyl axetat (4,83ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút. Ethyl 2,2-diflopropanoat (3g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Axit clohydric 1N được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng n-hexan. Phần chiết được rửa bằng axit clohydric 1N và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được dạng thô của hợp chất nêu ở đề mục này (5,10g), mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,74 (3H, t, $J = 19,3$ Hz), 3,62 (2H, s).

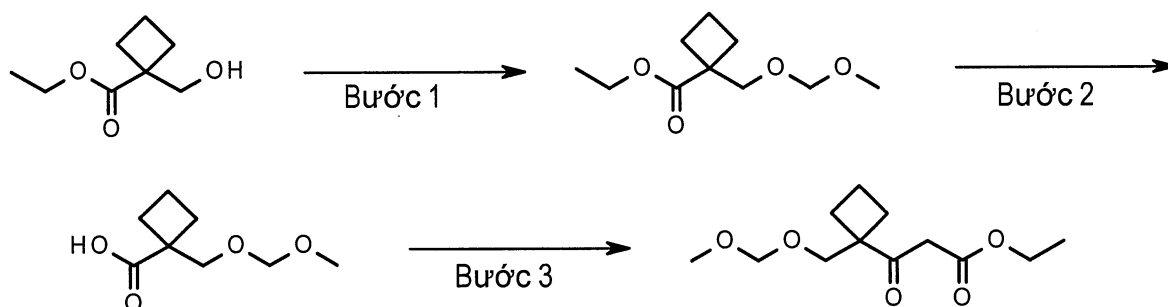
Dưới đây hợp chất thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-16.

Bảng 4

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
K-17	tert-butyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1,51(9H,s),3,63-3,77(2H,m).

[Ví dụ tham khảo K-18] Ethyl 3-[1-(metoxymetoxymetyl)xcyclobutyl]-3-oxopropanoat

[Công thức 30]



[Bước 1] Ethyl 1-(metoxymetoxymetyl)xcyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa etyl 1-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat (2,50g) trong diclometan (30ml) được bổ sung N,N-di(propan-2-yl)etylamin (4,06ml), và clometyl metyl ete (1,43ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Clometyl metyl ete (0,595ml) và N,N-di(propan-2-yl)etylamin (1,62ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ nữa. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 0,25N và dung dịch chứa nước bão hòa của natri bicarbonat theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,98g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,89-2,05 (4H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,79 (2H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,63 (2H, s).

[Bước 2] Axit 1-(Metoxymetoxymetyl)xyclobutancarboxylic

Dung dịch hỗn hợp của hợp chất (2,98g) thu được ở bước 1 nêu trên trong metanol (20ml) và tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung dung dịch chứa nước natri hydroxit 1N (20ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 1,5 giờ. Sau khi được làm nguội, dung dịch phản ứng được axit hóa yếu bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,05g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,93-2,07 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,66 (2H, s).

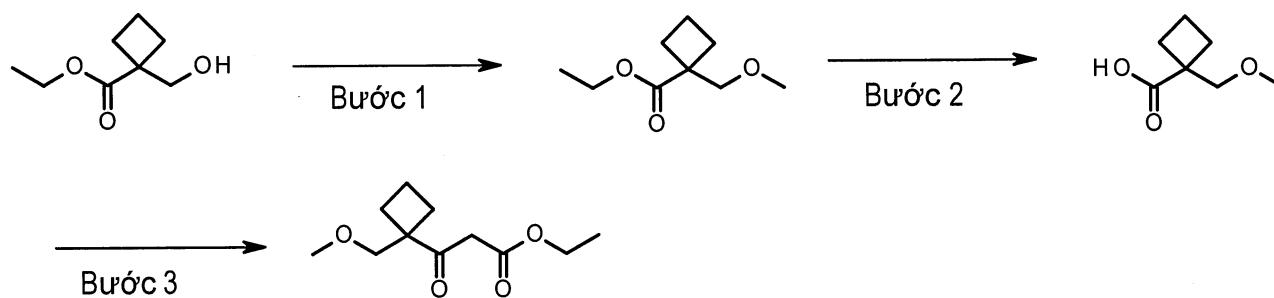
[Bước 3] Etyl 3-[1-(metoxymetoxymetyl)xyclobutyl]-3-oxopropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,49g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,05g) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,81-2,03 (4H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,54 (2H, s), 3,81 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,61 (2H, s).

[Ví dụ tham khảo K-19] Etyl 3-[1-(metoxymetyl)xyclobutyl]-3-oxopropanoat

[Công thức 31]



[Bước 1] Ethyl 1-(metoxymetyl)xyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa ethyl 1-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat (0,690g) trong diclometan (25ml) được bổ sung dung dịch chứa nước axit tetrafloric 42% (0,793ml), tiếp theo (trimetylsilyl)diazometan (2,0mol dung dịch trong n-hexan, 4,36ml) được bổ sung theo từng phần nhỏ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,720g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,88-2,05 (4H, m), 2,36-2,45 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,63 (2H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

[Bước 2] axit 1-(metoxymetyl)xyclobutancarboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (300mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (720mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,92-2,06 (4H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,66 (2H, s).

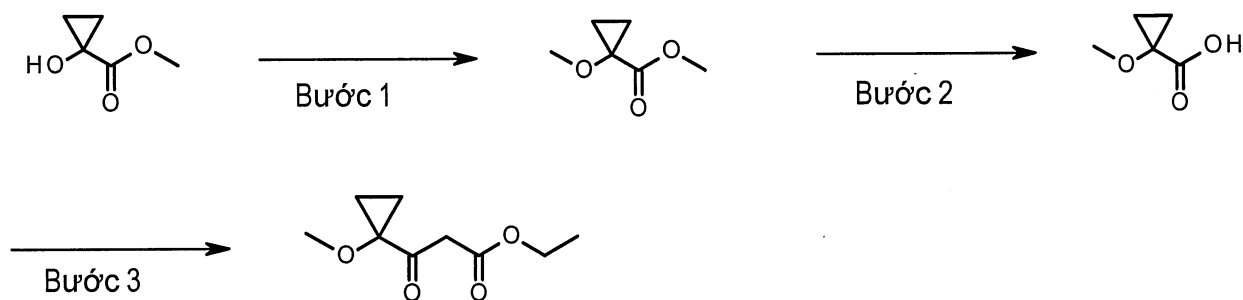
[Bước 3] Ethyl 3-[1-(metoxymetyl)xyclobutyl]-3-oxopropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (308mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (285mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,81-2,00 (4H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,64 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

[Ví dụ tham khảo K-20] Ethyl 3-(1-metoxycyclopropyl)-3-oxopropanoat

[Công thức 32]



[Bước 1] Metyl 1-metoxycyclopropanecarboxylat

Dung dịch chứa metyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylat (3,2g) trong tetrahydrofuran (40ml), natri hydrit (55% dầu, 1,3g) được bổ sung trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 15 phút. Metyl iodua (2,3ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Axit clohydric 1N được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng dung dịch hỗn hợp n-hexan-etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13-1,32 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,75 (3H, s).

[Bước 2] axit 1-metoxycyclopropanecarboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,0g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (4,0g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,26 (2H, m), 1,36-1,40 (2H, m), 3,45 (3H, s).

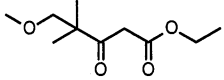
[Bước 3] Etyl 3-(1-metoxycyclopropyl)-3-oxopropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,1g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,0g) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22-1,39 (7H, m), 3,38 (3H, s), 3,72 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

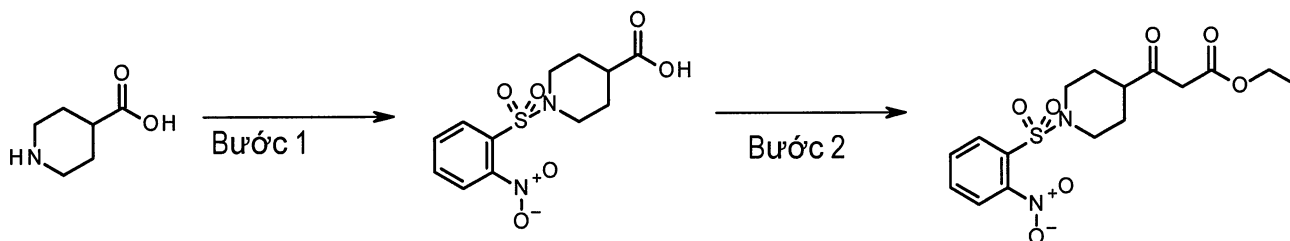
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo K-20.

Bảng 5

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
K-21	Etyl 5-metoxi-4,4-dimetyl-3-oxopentanoat 	^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1,16(6H,s), 1,28(3H,t,J=7,0Hz), 3,32(3H,s), 3,35(2H,s), 3,57(2H,s), 4,19(2H,q,J=7,0 Hz).

[Ví dụ tham khảo K-22] Etyl 3-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-oxopropanoat

[Công thức 33]



[Bước 1] axit 1-(2-nitrophenyl)sulfonylpiperidin-4-carboxylic

Dung dịch nước (1000ml) chứa axit piperidin-4-carboxylic (30g) được bổ sung natri carbonat (73,9g) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (61,8g) theo từng phần nhỏ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,78-1,90 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,76 (2H, dt, $J = 12,7, 3,6$ Hz), 7,61-7,74 (3H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz).

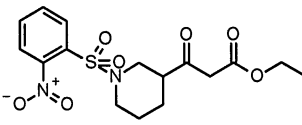
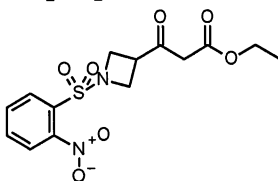
[Bước 2] Ethyl 3-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-oxopropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (14g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (10g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,68-1,79 (2H, m), 1,84-2,01 (2H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,79-3,86 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,60-7,74 (3H, m), 7,98-8,02 (1H, m).

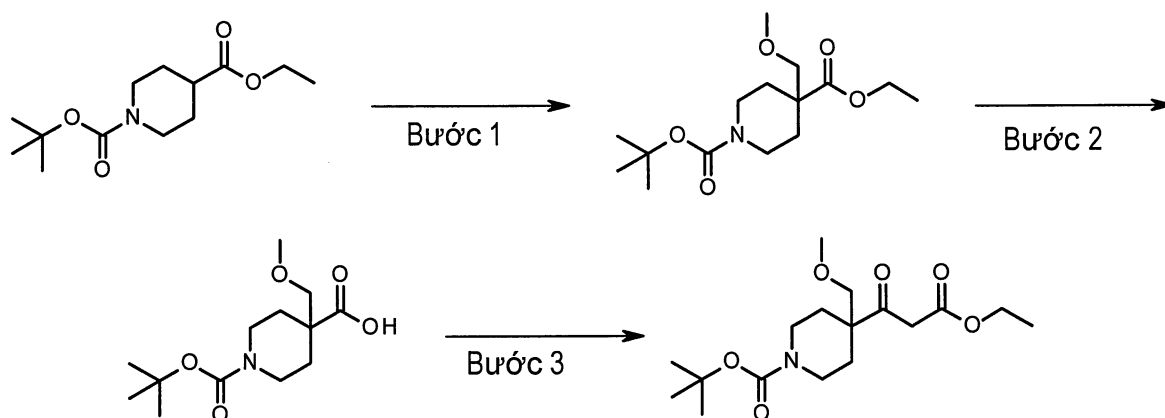
Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo K-22.

Bảng 6

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
K-23	Ethyl 3-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-3-yl}-3-oxopropanoat 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,41-1,73 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,72-2,98 (3H, m), 3,54 (2H, s), 3,71-3,84 (1H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,21 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,67-7,75 (2H, m), 7,97-8,02 (1H, m).
K-24	Ethyl 3-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-3-oxopropanoat 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,46 (2H, s), 3,64-3,73 (1H, m), 4,16-4,36 (6H, m), 7,69-7,77 (3H, m), 8,01-8,07 (1H, m).

[Ví dụ tham khảo K-25] tert-butyl 4-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat

[Công thức 34]



[Bước 1] 1-tert-butyl 4-ethyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat

Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-ethyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,00g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung dung dịch lithi di(propan-2-yl)amit (1,09mol trong tetrahydrofuran, 5,35ml) ở -78°C trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 1 giờ. Clometyl methyl ete (0,73ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước amoni clorua (20ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (917mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,38-1,48 (11H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,85-3,06 (2H, brm), 3,30 (3H, s), 3,38 (2H, brs), 3,75-3,95 (2H, brm), 4,20 (2H, q, $J = 7,1$ Hz).

[0233]

[Bước 2] Axit 1-tert-butoxycarbonyl-4-(metoxymetyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (852mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (910mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39-1,50 (11H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, brm), 3,36 (3H, s), 3,44 (2H, brs), 3,75-3,91 (2H, brm).

MS (m/z): 272 (M-H) $^-$.

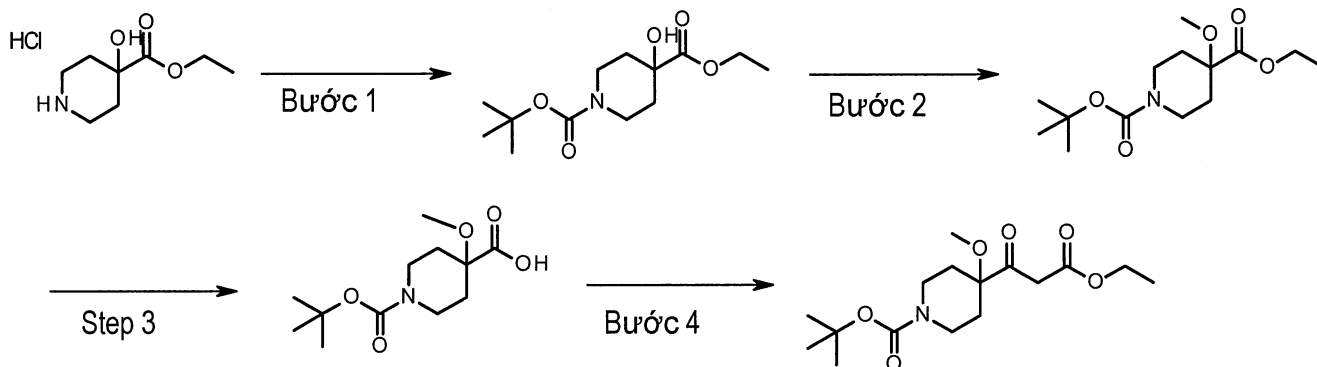
[Bước 3] tert-butyl 4-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (835mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (825mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,46-1,57 (2H, brm), 2,03 (2H, ddd, $J = 13,9, 4,1, 2,0$ Hz), 3,08-3,24 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,57 (2H, s), 3,58-3,72 (2H, brm), 4,19 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

[Ví dụ tham khảo K-26] tert-butyl 4-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat

[Công thức 35]



[Bước 1] 1-tert-butyl 4-etyl 4-hydroxypiperidin-1,4-dicarboxylat

Huyền phù chứa etyl 4-hydroxypiperidin-4-carboxylat hydroclorua (1,02g) trong diclometan (10ml) được bổ sung triethylamin (1,69ml) và di-tert-butyl dicarbonat (1,23ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,62 (2H, brm), 1,95 (2H, td, $J = 12,7, 4,8$ Hz), 3,05 (1H, s), 3,07-3,25 (2H, brm), 3,86-4,08 (2H, brm), 4,25 (2H, q, $J = 7,3$ Hz).

[Bước 2] 1-tert-butyl 4-ethyl 4-metoxypiperidin-1,4-dicarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (483mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-20 bằng cách sử dụng hợp chất (685mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 1,82-1,96 (4H, brm), 3,10-3,23 (2H, brm), 3,27 (3H, s), 3,69-3,85 (2H, brm), 4,23 (2H, q, J = 7,3 Hz).

[Bước 3] Axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-metoxypiperidin-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (430mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (483mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,85-1,99 (4H, m), 3,08-3,23 (2H, brm), 3,33 (3H, s), 3,75-3,92 (2H, brm).

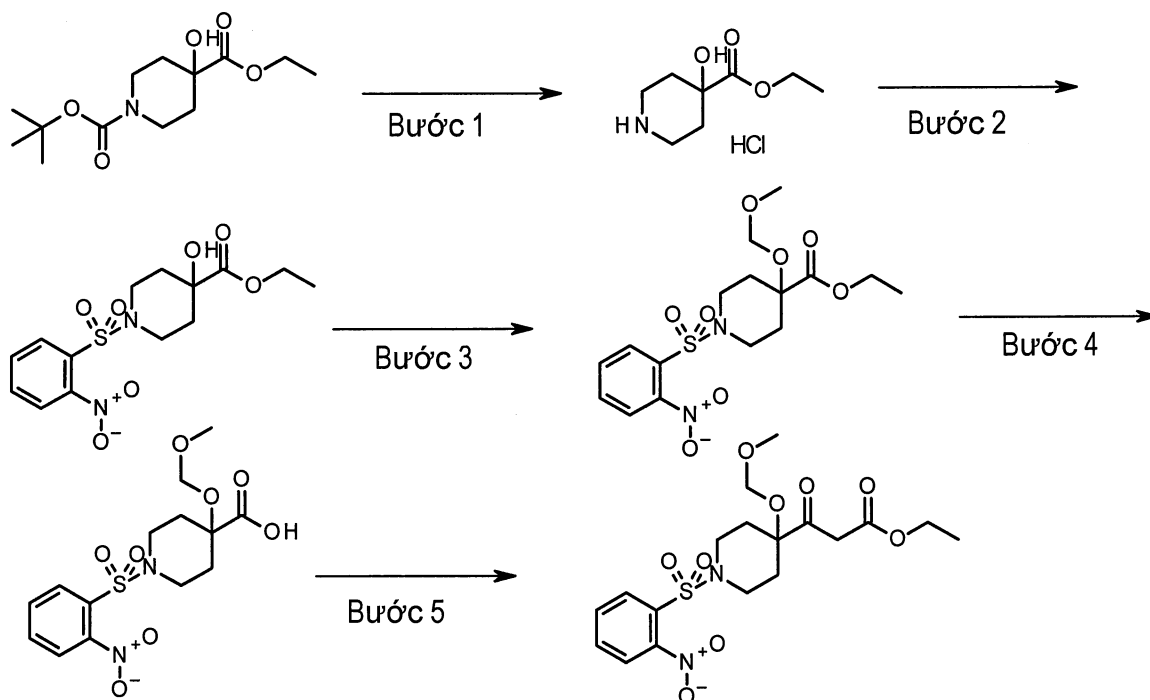
[Bước 4] tert-butyl 4-(3-etoxy-3-oxopropanoyl)-4-metoxypiperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (488mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (430mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,3 JHz), 1,45 (9H, s), 1,71-1,95 (4H, m), 3,08-3,22 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,82-3,84 (2H, brm), 4,20 (2H, q, J = 7,3 Hz).

[Ví dụ tham khảo K-27] Etyl 3-{4-(metoxymetoxi)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-oxopropanoat

[Công thức 36]



[Bước 1] Etyl 4-hydroxypiperidin-4-carboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất (2,78g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-26 trong etanol (30ml), dung dịch chứa axit clohydric 4N trong 1,4-dioxan (10ml) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,12g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,22 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,77-1,80 (2H, m), 2,02 (2H, ddd, $J = 13,1, 4,0, 2,0$ Hz), 3,02-3,05 (2H, m), 3,14-3,17 (2H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,86 (1H, brs), 8,51 (1H, brs), 8,67 (1H, brs).

[Bước 2] Etyl 4-hydroxy-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (2,12g) thu được ở bước 1 nêu trên và trietylamin (4,24ml) trong diclometan (35ml), 2-nitrobenzensulfonyl clorua (2,47g) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, và sau đó, nước được bổ sung vào đó. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng

sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,38g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,68-1,71 (2H, m), 2,15 (2H, ddd, $J = 13,1, 4,6, 2,3$ Hz), 3,11 (1H, s), 3,16 (2H, ddd, $J = 12,7, 2,4, 1,2$ Hz), 3,78-3,81 (2H, m), 4,26 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,59-7,65 (1H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz).

MS (m/z): 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 3] Etyl 4-(metoxymetoxi)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (1,51g) thu được ở bước 2 nêu trên và clometyl metyl ete (0,64ml) trong N,N-dimetylformamit (16,9ml), natri hydrit (55% dầu, 369mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, và sau đó, nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,12g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,01-2,13 (4H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,60 (2H, ddd, $J = 8,6, 4,2, 2,1$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,70 (2H, s), 7,61-7,74 (3H, m), 7,99-8,02 (1H, m).

[Bước 4] Axit 4-(Metoxymetoxi)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,07g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (1,12g) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,07-2,17 (4H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,64 (2H, ddd, $J = 8,5, 4,0, 2,0$ Hz), 4,75 (2H, s), 7,62-7,64 (1H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 8,00-8,02 (1H, m).

được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,66g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 2,01-2,09 (2H, m), 2,17-2,25 (2H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,62 (2H, td, $J = 8,9, 4,2$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,64 (1H, brs), 7,63 (1H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,67-7,75 (2H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz).

[Bước 2] Axit 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,46g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ tham khảo K-18 bằng cách sử dụng hợp chất (1,66g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,01-2,12 (2H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 3,25 (2H, t, $J = 11,2$ Hz), 3,57-3,67 (2H, m), 4,80 (1H, brs), 7,62-7,77 (3H, m), 7,97-8,04 (1H, m).

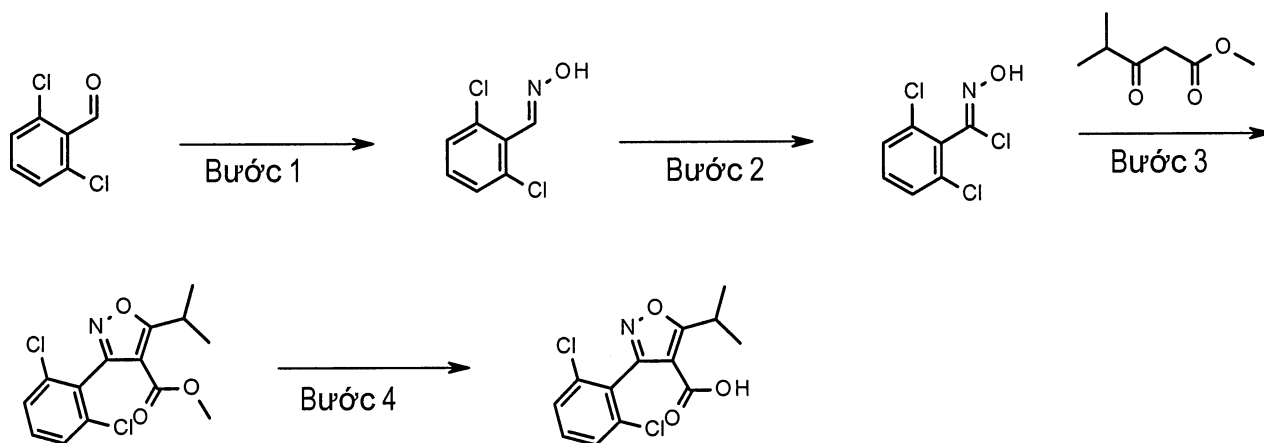
[Bước 3] Etyl 3-{4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-oxopropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,23g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-1 bằng cách sử dụng hợp chất (1,46g) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,85-1,97 (2H, brm), 2,16-2,32 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,51-3,61 (2H, m), 3,59 (2H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,83 (1H, brs), 7,62-7,76 (3H, m), 7,99 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz).

[Ví dụ tham khảo X-1] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 38]



[Bước 1] (1E)-2,6-diclobenzaldehyt oxim

2,6-diclobenzaldehyt (1,24g) được tạo huyền phù trong nước (20ml). Huyền phù này được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (652mg) và natri carbonat (488mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, dung dịch phản ứng được đưa vào chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,31g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,24 (1H, dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (1H, brs), 8,38 (1H, s).

[Bước 2] (1Z)-2,6-diclo-N-hydroxybenzencarboximidoyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất (1,00g) thu được ở bước 1 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (13ml) được bổ sung N-closuxinimit (737mg) trong điều kiện được làm nguội trong bể nước, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng dietyl ete. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,28g), mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,27-7,41 (3H, m), 9,64-9,94 (1H, m).

[Bước 3] Metyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa metyl 4-metyl-3-oxopentanoat (0,79ml) trong tetrahydrofuran (6ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri metoxit (28% dung dịch trong metanol, 1,07ml) trong metanol (10ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa hợp chất (1,28g) thu được ở bước 2 nêu trên trong tetrahydrofuran (3ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước được bổ sung vào phần cặn thu được, tiếp theo là chiết bằng diethyl ete. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,34g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (6H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,83-3,90 (1H, m), 7,29-7,44 (3H, m).

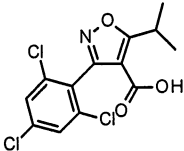
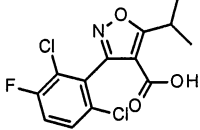
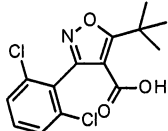
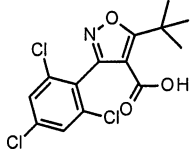
[Bước 4] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất (1,34g) thu được ở bước 3 nêu trên trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 55°C trong 9 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được axit hóa sử dụng axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,11g).

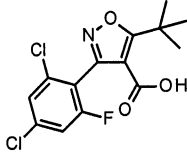
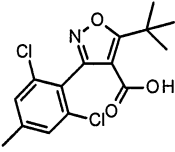
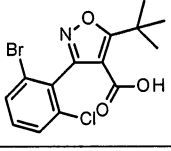
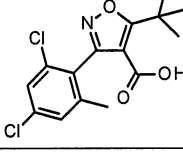
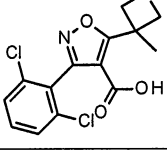
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 7,30-7,43 (3H, m).

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-1 sử dụng các este có sẵn trên thị trường hoặc các este được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

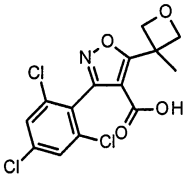
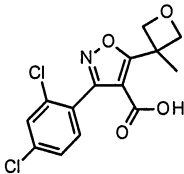
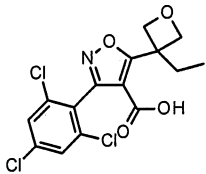
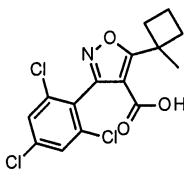
Bảng 7

Ví dụ tham khảo số	Ví dụ tham khảo số (este)	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-2	-	Axit 5-(Propan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,43(6 H,d,J=6,8Hz),3,82-3,95(1H,m),7,44(2H,s).
X-3	-	Axit 3-(2,6-diclo-3-flophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,44(6 H,d,J=7,2Hz),3,83-3,95(1H,m),7,23(1H,t,J=8,4Hz),7,38(1H,dd,J=8,6,4,5Hz).
X-4	-	Axit 5-(tert-butyl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,56(9 H,s),7,31-7,40(3H,m).
X-5	-	Axit 5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,56(9 H,s),7,43(2H,s).

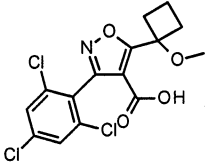
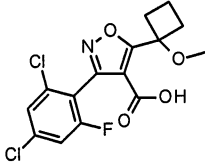
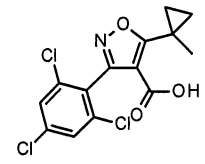
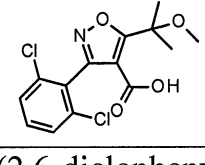
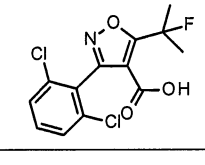
Bảng 8

X-6	-	Axit 5-(tert-butyl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,55(9 H,s),7,15(1H,dd,J=8,8,2,1Hz),7,33(1H,t,J=1,5Hz).
X-7	-	Axit 5-(tert-butyl)-3-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,55(9 H,s),2,38(3H,s),7,22(2H,s). MS(m/z):328(M+H) ⁺ .
X-8	-	Axit 3-(2-brom-6-clophenyl)-5-(tert-butyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,56(9 H,s),7,24-7,28(1H,m),7,44(1H,d,J=7,9Hz),7,57(1H,d,J=7,9Hz).
X-9	-	Axit 5-(tert-butyl)-3-(2,4-diclo-6-metylphenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,55(9 H,s),2,16(3H,s),7,19-7,20(1H,m),7,31-7,32(1H,m).
X-10	K-1	Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,89(3 H,s),4,67(2H,d,J=6,8 Hz),5,18(2H,d,J=6,8 Hz),7,34-7,44(3H,m).

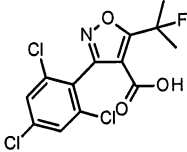
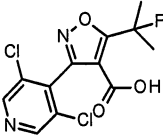
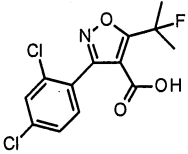
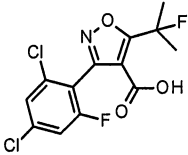
Bảng 9

X-11	K-1	Axit 5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,89(3 H,s),4,68(2H,d,J=6,7 Hz),5,18(2H,d,J=6,7 Hz),7,45(2H,s).
X-12	K-1	Axit 3-(2,4-diclophenyl)-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,88(3 H,s),4,67(2H,d,J=6,7 Hz),5,16(2H,d,J=6,7 Hz),7,36-7,38(2H,m),7,51-7,52(1H,m).
X-13	K-2	Axit 5-(3-Etyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:0,87(3 H,t,J=7,6Hz),2,35(2H,q,J=7,5Hz),4,71(2H,d,J=6,7Hz),5,15(2H,d,J=6,7Hz),7,45(2H,s).
X-14	K-3	Axit 5-(1-metylxclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,67(3 H,s),1,86-1,95(1H,m),2,11-2,26(3H,m),2,65-2,74(2H,m),7,43(2H,s).

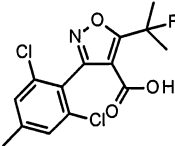
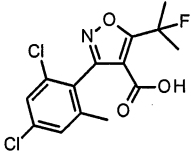
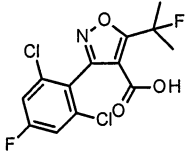
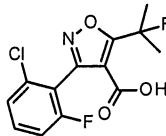
Bảng 10

X-15	K-4	Axit 5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,96-2,17(2H,m),2,60-2,68(2H,m),2,74-2,81(2H,m),3,33(3H,s),7,45(2H,s).
X-16	K-4	Axit 3-(2,4-diclophenyl)-5-(1-metoxycyclobutyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,94-2,15(2H,m),2,59-2,67(2H,m),2,74-2,81(2H,m),3,32(3H,s),7,17(1H,dd,J=8,8,2,0Hz),7,35(1H,t,J=2,0 Hz).
X-17	K-5	Axit 5-(1-metylxcyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:0,96-0,98(2H,m),1,30-1,32(2H,m),1,55(3H,s),7,43(2H,s).
X-18	K-6	Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(1-metoxi-1-metyletyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,83(6H,s),3,47(3H,s),7,32-7,44(3H,m).
X-19	K-15	Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	MS(m/z):318(M+H) ⁺ .

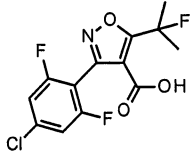
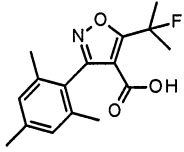
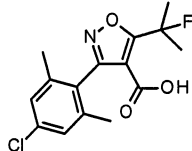
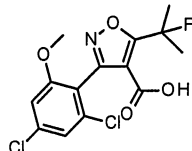
Bảng 11

X-20	K-15	Axit 5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,95(6 H,d,J=21,2Hz),7,44(2 H,s).
X-21	K-15	Axit 3-(3,5-diclo-4-pyridyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,96(6 H,d,J=21,8Hz),8,62(2 H,s).
X-22	K-15	Axit 3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,93(6 H,d,J=22,4Hz),7,35-7,41(2H,m),7,49-7,52(1H,m). MS(m/z):318(M+H)$^+$.
X-23	K-15	Axit 3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,94(6 H,d,J=21,8Hz),7,17(1 H,dd,J=8,5,1,8Hz),7,35(1H,s). MS(m/z):336(M+H)$^+$.

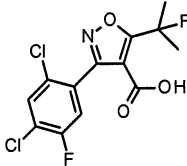
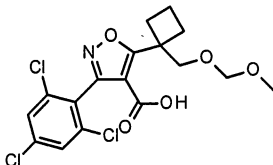
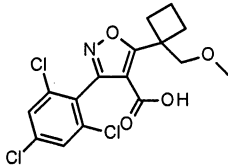
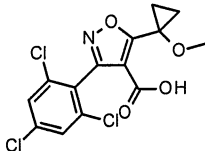
Bảng 12

X-24	K-15	Axit 3-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,94(6 H,d,J=21,8Hz),2,39(3 H,s),7,23(2H,s). MS(m/z):332(M+H)$^+$.
X-25	K-15	Axit 3-(2,4-diclo-6-metylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,94(6 H,d,J=22,4Hz),2,17(3 H,s),7,22-7,22(1H,m),7,33-7,34(1H,m).
X-26	K-15	Axit 3-(2,6-diclo-4-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,95(6 H,d,J=21,8Hz),7,20(2 H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):336(M+H)$^+$.
X-27	K-15	Axit 3-(2-Clo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	MS(m/z):302(M+H)$^+$.

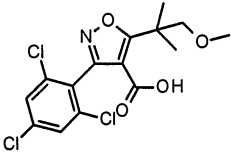
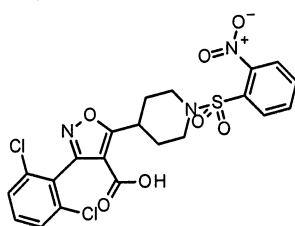
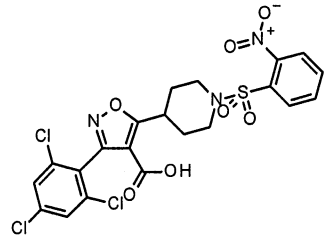
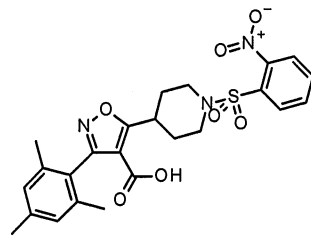
Bảng 13

X-28	K-15	Axit 3-(4-Clo-2,6-diflophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,93(6 H,d,J=21,8Hz),7,07(2 H,d,J=7,3Hz).
X-29	K-15	Axit 5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	MS(m/z):292(M+H) ⁺ .
X-30	K-15	Axit 3-(4-Clo-2,6-dimetylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,93(6 H,d,J=22,4Hz),2,09(6 H,s),7,11(2H,s). MS(m/z):312(M+H) ⁺ .
X-31	K-15	Axit 3-(2,4-diclo-6-metoxypheyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,93(6 H,d,J=21,8Hz),3,76(3 H,s),6,88(1H,d,J=1,8 Hz),7,13(1H,d,J=1,8Hz).

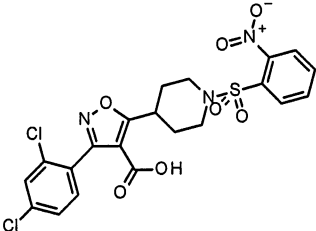
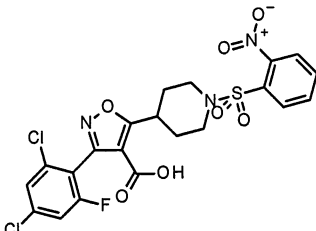
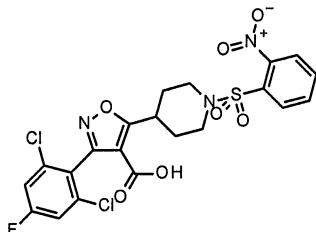
Bảng 14

X-32	K-15	Axit 3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,93(6 H,d,J=21,8Hz),7,28(1 H,d,J=7,5Hz),7,55(1H ,d,J=7,5Hz).
X-33	K-18	Axit 5-[1-(Metoxymetoxymetyl)xcyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(DMSO-d_6)δ:1,86-1,95(1H,m),2,05-2,17(1H,m),2,29-2,36(2H,m),2,53-2,61(2H,m),3,08(3H,s),4,00(2H,s),4,51(2H,s),7,88(2H,s),13,10(1 H,brs).
X-34	K-19	Axit 5-[1-(Metoxymetyl)xcyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	No data
X-35	K-20	Axit 5-(1-metoxyxcyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,57(4 H,s),3,52(3H,s),7,44(2H,s).

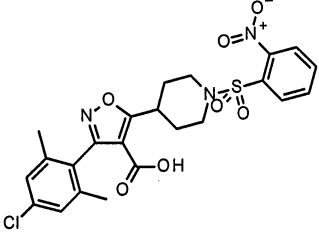
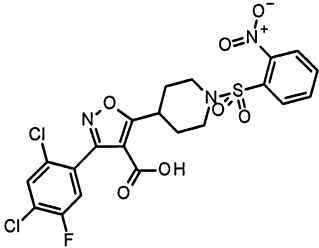
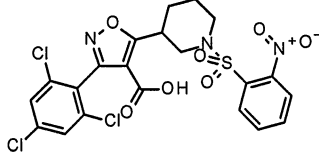
Bảng 15

X-36	K-21	Axit 5-(2-metoxi-1,1-dimetyletyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,58(6 H,s),3,43(3H,s),3,68(2H,s),7,42-7,44(2H,m).
X-37	K-22	Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,04-2,19(4H,m),2,97-3,06(2H,m),3,64-3,77(1H,m),3,97-4,05(2H,m),7,33-7,43(3H,m),7,66(1H,d d,J=6,7,2,4Hz),7,69-7,78(2H,m),8,05(1H,d d,J=7,3,1,8Hz).
X-38	K-22	Axit 5-{1-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,06-2,15(4H,m),2,96-3,06(2H,m),3,63-3,75(1H,m),4,00(2H,d t,J=12,7,3,0Hz),7,26(2H,s),7,64-7,78(3H,m),8,03-8,07(1H,m).
X-39	K-22	Axit 5-{1-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,04(6 H,s),2,05-2,13(4H,m),2,32(3H,s),2,97-3,05(2H,m),3,64-3,73(1H,m),4,00(2H,d ,J=13,3Hz),6,92(2H,s),7,64-7,77(3H,m),8,02-8,06(1H,m).

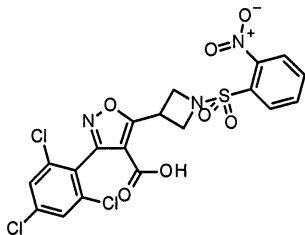
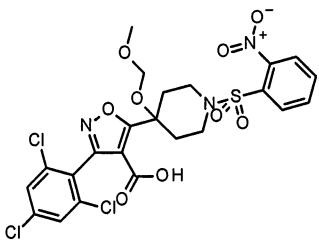
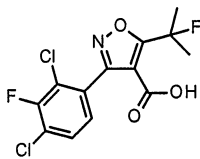
Bảng 16

X-40	K-22	Axit 3-(2,4-diclophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:2,04-2,13(4H,m),2,93-3,07(2H,m),3,61-3,70(1H,m),3,97-4,04(2H,m),7,35(2H,s),7,49(1H,s),7,65(1H,dd,J=7,0,2,1Hz),7,69-7,77(2H,m),8,04(1H,d,J=6,7,2,4Hz).
X-41	K-22	Axit 3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:2,06-2,15(4H,m),2,96-3,07(2H,m),3,61-3,75(1H,m),3,97-4,05(2H,m),7,15(1H,d,J=8,5,1,8Hz),7,34(1H,d,J=1,8Hz),7,66(1H,dd,J=7,0,2,1Hz),7,69-7,78(2H,m),8,04(1H,d,J=7,3,2,4Hz).
X-42	K-22	Axit 3-(2,6-diclo-4-flophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:2,04-2,18(4H,m),2,96-3,06(2H,m),3,63-3,74(1H,m),3,97-4,05(2H,m),7,19(2H,d,J=7,9Hz),7,64-7,68(1H,m),7,69-7,78(2H,m),8,02-8,07(1H,m).

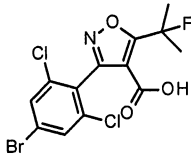
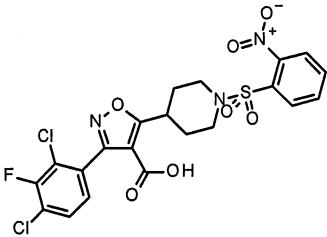
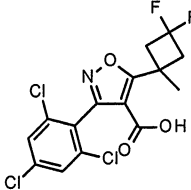
Bảng 17

X-43	K-22	Axit 3-(4-Clo-2,6-dimethylphenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,05(6H,s),2,05-2,13(4H,m),2,96-3,05(2H,m),3,63-3,72(1H,m),4,01(2H,d,J=12,1Hz),7,10(2H,s),7,64-7,77(3H,m),8,02-8,06(1H,m).
X-44	K-22	Axit 3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,02-2,15(4H,m),2,94-3,05(2H,m),3,61-3,71(1H,m),3,97-4,06(2H,m),7,23(1H,d,J=8,5Hz),7,54(1H,d,J=6,7Hz),7,64-7,67(1H,m),7,69-7,77(2H,m),8,03-8,06(1H,m).
X-45	K-23	Axit 5-{1-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-3-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,75-2,00(3H,m),2,22(1H,d,J=12,7Hz),2,91(1H,d,t,J=2,4,12,1Hz),3,19(1H,t,J=11,8Hz),3,85-3,99(2H,m),4,12-4,19(1H,m),7,43-7,46(2H,m),7,65(1H,d,J=7,0,2,1Hz),7,69-7,75(2H,m),8,03(1H,d,J=7,3,1,8Hz).

Bảng 18

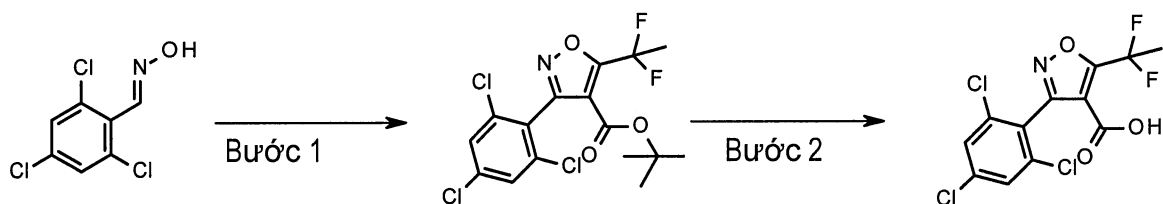
X-46	K-24	Axit 5-{1-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:4,47-4,66(5H,m),7,45(2H,s),7,73-7,79(3H,m),8,07-8,12(1H,m).
X-47	K-27	Axit 5-{4-(Metoxymetox)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:2,37-2,47(2H,m),2,58(2H,d,J=13,3Hz),3,34-3,42(2H,m),3,34(3H,s),3,70-3,77(2H,m),4,74(2H,s),7,44(2H,s),7,65-7,67(1H,m),7,68-7,77(2H,m),8,05(1H,d,J=7,0,2,7Hz).
X-48	K-15	Axit 3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,93(6H,d,J=21,8Hz),7,21(1H,dd,J=8,5,1,8Hz),7,43(1H,dd,J=8,5,6,7Hz).

Bảng 19

X-49	K-15	Axit 3-(4-brom-2,6-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:1,95(6H,d,J=21,8Hz),7,59(2H,s). MS(m/z):396(M+H)$^+$.
X-50	K-22	Axit 3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ:2,03-2,17(4H,m),2,95-3,05(2H,m),3,66(1H,d,t,J=17,5,6,0Hz),3,97-4,06(2H,m),7,17(1H,d,J=8,5,1,8Hz),7,42(1H,dd,J=8,2,7,0Hz),7,66(1H,dd,J=7,0,2,1Hz),7,70-7,77(2H,m),8,04(1H,d,J=7,0,2,7Hz).
X-51	K-14	Axit 5-(3,3-Diflo-1-metylxclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H-NMR($\text{DMSO}-d_6$)δ:1,66(3H,s),2,86-2,95(2H,m),3,21-3,32(2H,m),7,89(2H,s),13,37(1H,brs).

[Ví dụ tham khảo X-52] Axit 5-(1,1-Difloetyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 39]



[BƯỚC 1] tert-butyl 5-(1,1-difloetyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa (1E)-2,4,6-triclobenzaldehyt oxim (1,90g) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung N-closuxinimit (1,19g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hợp chất (3,52g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo K-16 và trietylamin (1,88g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,00g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (9H, s), 2,20 (3H, t, $J = 18,7$ Hz), 7,47 (2H, s).

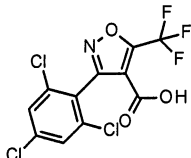
[Bước 2] Axit 5-(1,1-Difloetyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hỗn hợp chứa hợp chất (3,00g) thu được ở bước 1 nêu trên, axit trifloaxetic (5ml), và diclometan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng cloroform, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được rửa bằng n-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,07g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, t, $J = 18,4$ Hz), 7,46 (2H, s).

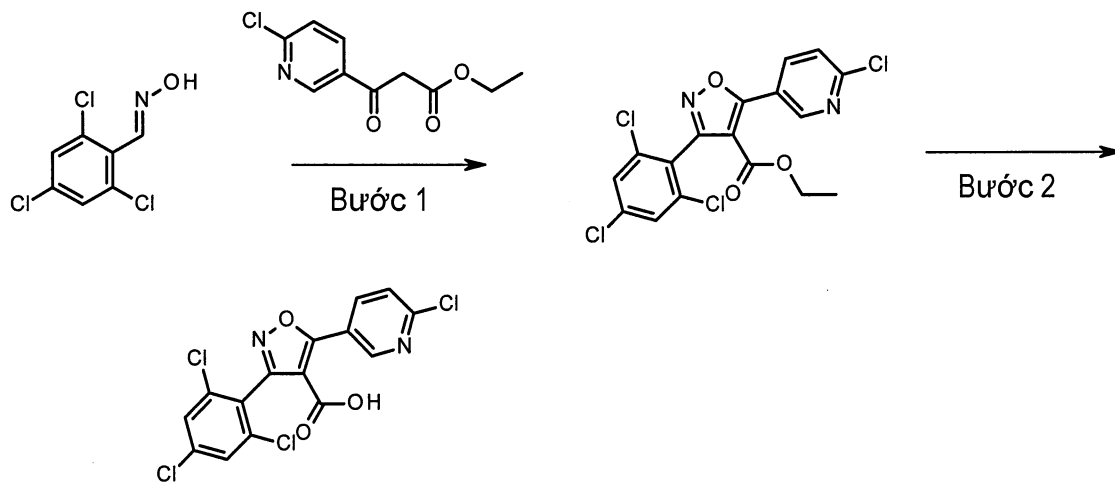
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-52 sử dụng este được mô tả trong ví dụ tham khảo.

Bảng 20

Ví dụ tham khảo	Ví dụ tham khảo số (este)	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-53	K-17	Axit 3-(2,4,6-triclophenyl)-5-(triflometyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$:7,48(2 H,s).

[Ví dụ tham khảo X-54] Axit 5-(6-Clopyridin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 40]



[Bước 1] Etyl 5-(6-clopyridin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa (1E)-2,4,6-triclobenzaldehyt oxim (1,00g) trong N,N-dimetylformamit (18ml) được bổ sung N-closuxinimit (625mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rót vào nước, tiếp theo là chiết bằng dietyl ete. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (18ml). Dung dịch này được bổ sung hợp chất (1,52g) thu được trong ví dụ tham khảo K-13 và trietylamin (1,55ml) theo thứ tự này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa etyl axetat, n-hexan, và nước và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,08g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,48 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 9,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

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

[Bước 2] Axit 5-(6-Clopyridin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (570mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (5ml) và metanol (5ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (5ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và axit clohydric 1N (7ml) được bổ sung vào phần cặn thu được trong khi làm lạnh bằng nước đá. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng phép lọc, được rửa bằng nước và n-hexan theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng cách gia nhiệt dưới áp suất giảm để thu được dạng thô của hợp chất nêu ở đề mục này (497mg), mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

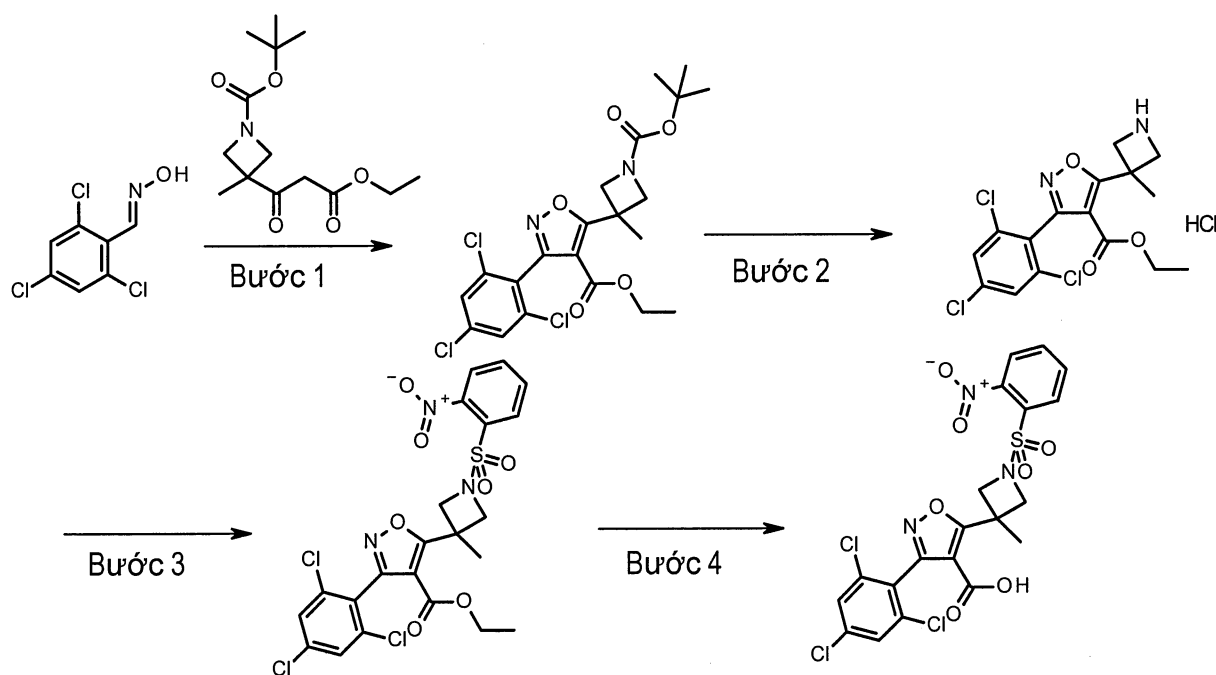
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,48 (2H, s), 7,54 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 9,14 (1H, s).

MS (m/z): 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ví dụ tham khảo X-55] Axit 5-{3-metyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[0284]

[Công thức 41]



[Bước 1] Ethyl 5-[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-methylazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa (1E)-2,4,6-triclobenzaldehyt oxim (536mg) trong N,N-dimetylformamit (6ml) được bổ sung N-closuxinimit (319mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Natri metoxit (28% dung dịch trong metanol, 0,48ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và sau đó, dung dịch enolat được điều chế bằng dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (681mg) thu được trong ví dụ tham khảo K-10 trong tetrahydrofuran (7ml) với dung dịch chứa natri metoxit (28% dung dịch trong metanol, 0,48ml) trong metanol (5ml) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa giải bằng ethyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,80g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,80 (3H, s), 4,03 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,46 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,45 (2H, s).

[Bước 2] Ethyl 5-(3-methylazetidin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat hydroclorua

Hợp chất (0,80g) thu được ở bước 1 nêu trên được bổ sung axit clohydric-1,4-dioxan 4N (8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

[Bước 3] Ethyl 5-{3-metyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (8ml), trietylamin (0,91ml) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (470mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung

môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (454mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,81 (3H, s), 4,08-4,21 (4H, m), 4,67 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (2H, s), 7,69-7,75 (3H, m), 8,08 (1H, dd, $J = 7,3, 2,4$ Hz).

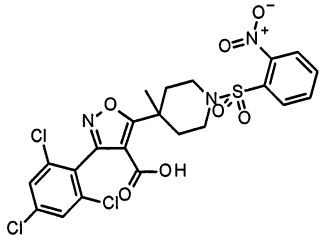
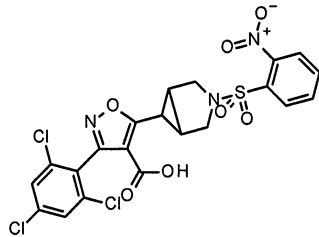
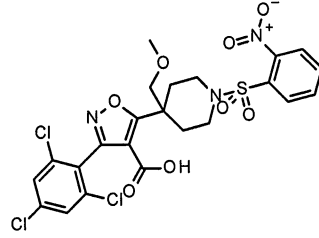
[Bước 4] Axit 5-{3-metyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (312mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (334mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

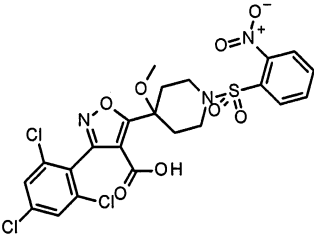
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,83 (3H, s), 4,16 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,69 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (2H, s), 7,70-7,76 (3H, m), 8,06-8,11 (1H, m).

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-55 sử dụng các este được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

Bảng 21

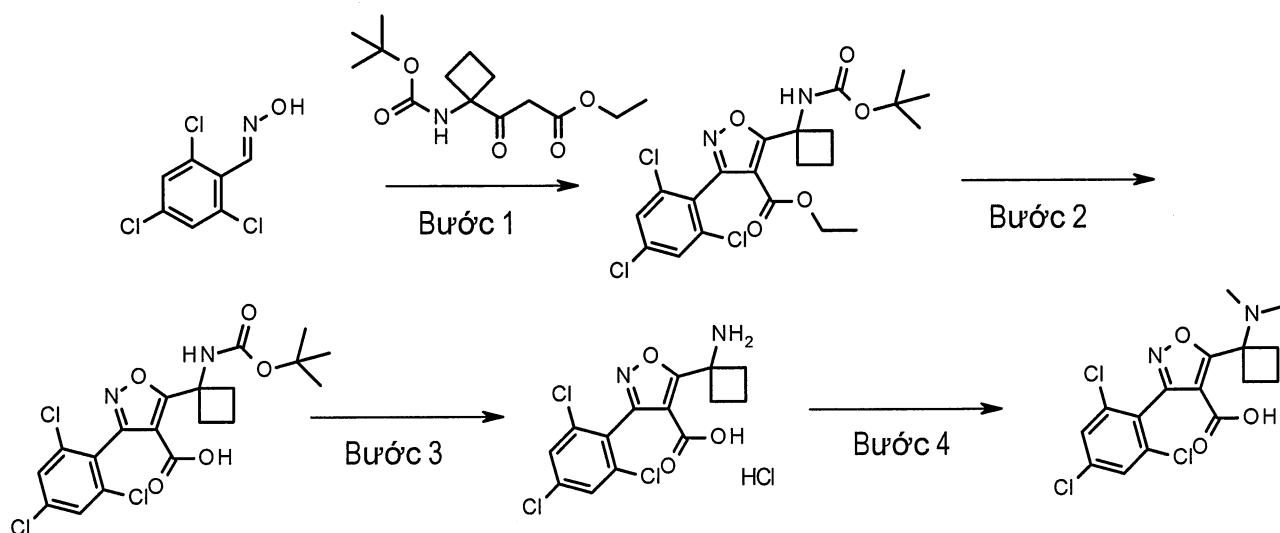
Ví dụ tham khảo số	Ví dụ tham khảo số (este)	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-56	K-11	Axit 5-{4-metyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,54(3H,s),1,88-1,95(2H,m),2,71(2H,d,J=14,5Hz),3,05-3,12(2H,m),3,66(2H,dd,J=9,1,4,2,2,1Hz),7,43(2H,s),7,61-7,63(1H,m),7,66-7,73(2H,m),7,98-8,00(1H,m). MS(m/z):574(M+H) $^+$.
X-57	K-12	Axit 5-{3-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-6-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :2,48-2,52(2H,m),2,94(1H,t,J=3,3Hz),3,65(2H,d,J=10,9Hz),3,92(2H,d,J=10,3Hz),7,43(2H,s),7,62-7,66(1H,m),7,69-7,75(2H,m),8,03-8,07(1H,m).
X-58	K-25	Axit 5-{4-(Metoxymetyl)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	^1H -NMR(CDCl_3) δ :1,89-1,97(2H,m),2,76(2H,d,J=14,5Hz),2,86-2,93(2H,m),3,34(3H,s),3,73(2H,s),3,81(2H,ddd,J=13,7,3,3,1,7Hz),7,42(2H,s),7,61(1H,d,J=7,3,1,8Hz),7,65-7,73(2H,m),7,96(1H,dd,J=7,3,1,8Hz). MS(m/z):604(M+H) $^+$.

Bảng 22

X-59	K-26	Axit 5-{4-metoxyl-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:2,34-2,52(4H,m),3,26-3,37(5H,m),3,77-3,85(2H,m),7,44(2H,s),7,68(1H,dd,J=7,0,2,1Hz),7,70-7,79(2H,m),8,05(1H,d,J=7,0,2,1Hz).
------	------	--	--

[Ví dụ tham khảo X-60] Axit 5-[1-(dimethylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 42]



[0294]

[Bước 1] Etyl 5-[1-(tert-butoxycarbonylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (21mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-55 sử dụng (1E)-2,4,6-triclobenzaldehyt oxim (79mg) và hợp chất (100mg) thu được trong ví dụ tham khảo K-8.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34 (9H, s), 1,93-2,04 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,79 (1H, brs), 7,44 (1H, s).

MS (m/z): 489 (M+H)⁺.

[Bước 2] Axit 5-[1-(tert-butoxycarbonylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,45g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,50g) thu được ở bước 1 nêu trên.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, brs), 1,80-1,88 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,41-2,48 (2H, m), 2,70-2,77 (2H, m), 7,87 (2H, s), 13,01 (1H, brs).

[Bước 3] Axit 5-(1-Aminoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic hydroclorua

Huyền phù chứa hợp chất (2,45g) thu được ở bước 2 nêu trên trong metanol (20ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric 4N trong 1,4-dioxan (15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa axit clohydric 4N trong 1,4-dioxan (5ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và các lượng nhỏ của dietyl ete và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,55g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,88-1,99 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 7,93 (2H, s), 9,20 (3H, brs).

[Bước 4] Axit 5-[1-(dimetylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Huyền phù chứa hợp chất (1,55g) thu được ở bước 3 nêu trên trong 1,2-dicloetan (20ml) được bổ sung formaldehyt (37% dung dịch nước, 1,45ml), N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,666ml), và natri triaxetoxibohydua (4,13g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và n-hexan được bổ sung

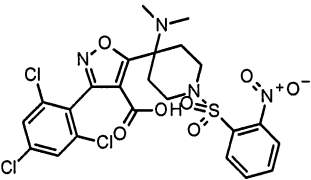
vào phần cần thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,25g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,91-1,99 (2H, m), 2,42-2,52 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 7,87 (2H, s).

MS (m/z): 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

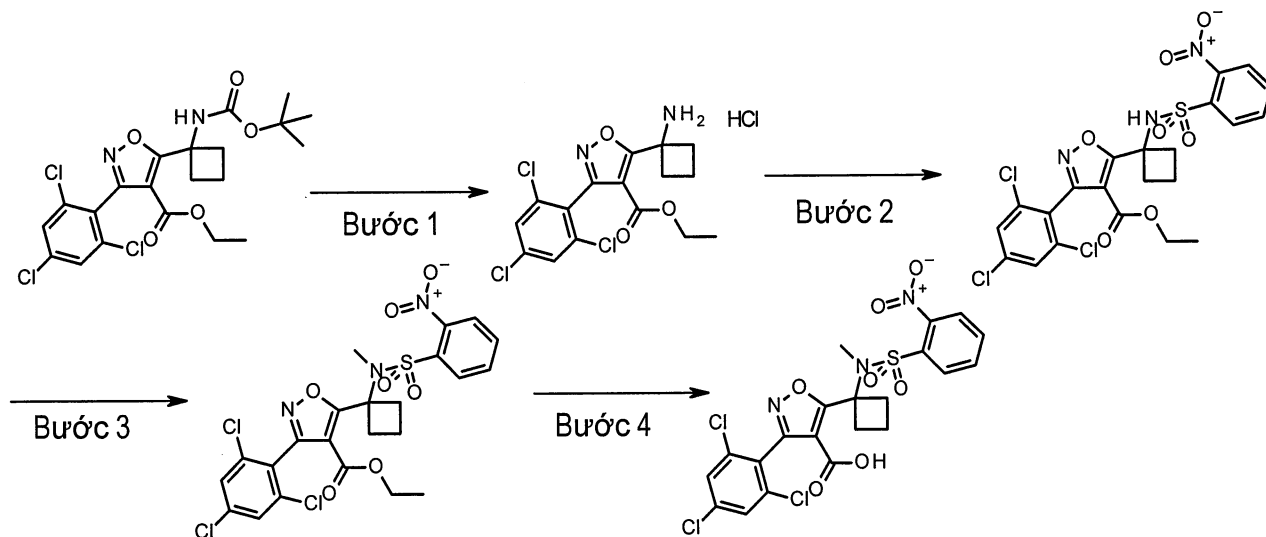
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-60 sử dụng este được mô tả trong ví dụ tham khảo số.

Bảng 23

Ví dụ tham khảo số	Ví dụ tham khảo số (este)	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-61	K-28	Axit 5-{4-(dimethylamino)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}$(DMSO-d_6)δ:2,27-2,38(2H,m),2,40-2,53(8H,m),2,84(2H,t, $J=11,8\text{Hz}$),3,82(2H,d, $J=13,3\text{Hz}$),7,84-7,89(3H,m),7,93(1H,t d, $J=7,6,1,2\text{Hz}$),8,02(1H,dd, $J=7,9,1,2\text{Hz}$),8,05(1H,dd, $J=7,9,1,2\text{Hz}$)

[Ví dụ tham khảo X-62] Axit 5-(1-{Metyl-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 43]



[Bước 1] Etyl 5-(1-aminoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất (1,00g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-60 trong diclometan (5ml) được bổ sung axit clohydric-1,4-dioxan 4N (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

[Bước 2] Etyl 5-(1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên trong diclometan (20ml) được bổ sung trietylamin (0,848ml) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (0,452g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Trietylamin (0,283ml) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (0,206g) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,66g), mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

[Bước 3] Etyl 5-[(1-{metyl-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (53mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung metyl iodua (0,017ml) và natri hydrit (55% dầu, 6mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Nước và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31mg).

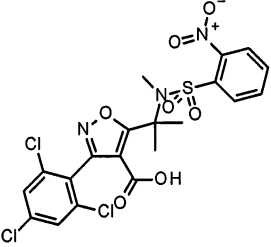
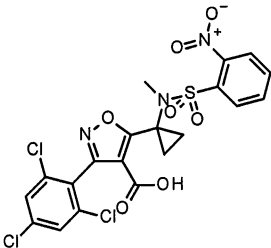
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,71-1,83 (1H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,83-2,93 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,11 (3H, s), 4,05 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,44 (2H, s), 7,57-7,71 (3H, m), 7,92-7,95 (1H, m).

[Bước 4] Axit 5-(1-{Metyl-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

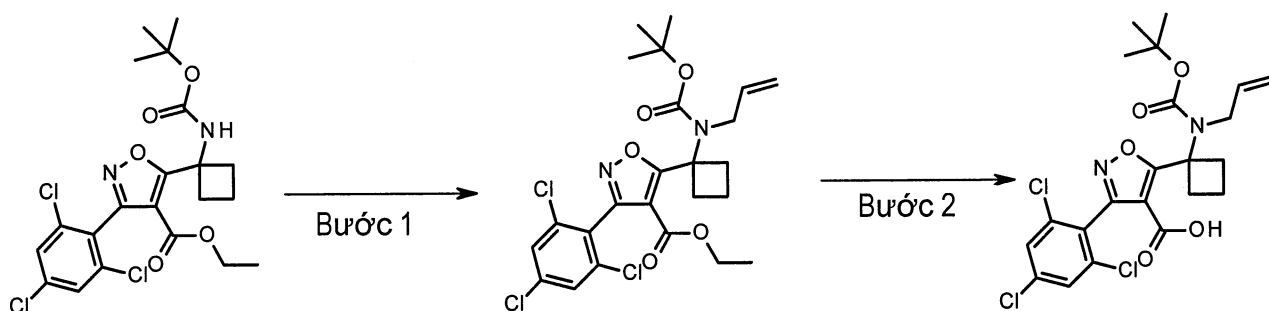
Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong các ví dụ tham khảo X-60 và X-62 sử dụng các este được mô tả trong các ví dụ tham khảo.

Bảng 24

Ví dụ tham khảo số	Ví dụ tham khảo số (este)	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-63	K-9	Axit 5-(2-{Metyl-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}propan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1,97(6\text{H},\text{s}), 3,03(3\text{H},\text{s}), 7,44(2\text{H},\text{s}), 7,57-7,70(3\text{H},\text{m}), 7,91-7,94(1\text{H},\text{m})$.
X-64	K-7	Axit 5-(1-{Metyl-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 1,71-1,81(4\text{H},\text{m}), 3,26(3\text{H},\text{s}), 7,41(2\text{H},\text{s}), 7,60(1\text{H},\text{dd}, J=7,3,1,8\text{Hz}), 7,65-7,74(2\text{H},\text{m}), 8,13(1\text{H},\text{d}, J=7,9,1,8\text{Hz})$.

[Ví dụ tham khảo X-65] Axit 5-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(prop-2-en-1-yl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 44]



[Bước 1] Ethyl 5-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(prop-2-en-1-yl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa natri hydrit (55% dầu, 0,260g) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được bổ sung hợp chất (1,46g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-60, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Allyl bromit (1,80g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước và etyl axetat được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,871g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (9H, s), 1,86-1,96 (2H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 4,05 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,16-4,23 (2H, m), 5,19-5,30 (2H, m), 5,94-6,05 (1H, m), 7,44 (2H, s).

MS (m/z): 529 ($M+H$) $^+$.

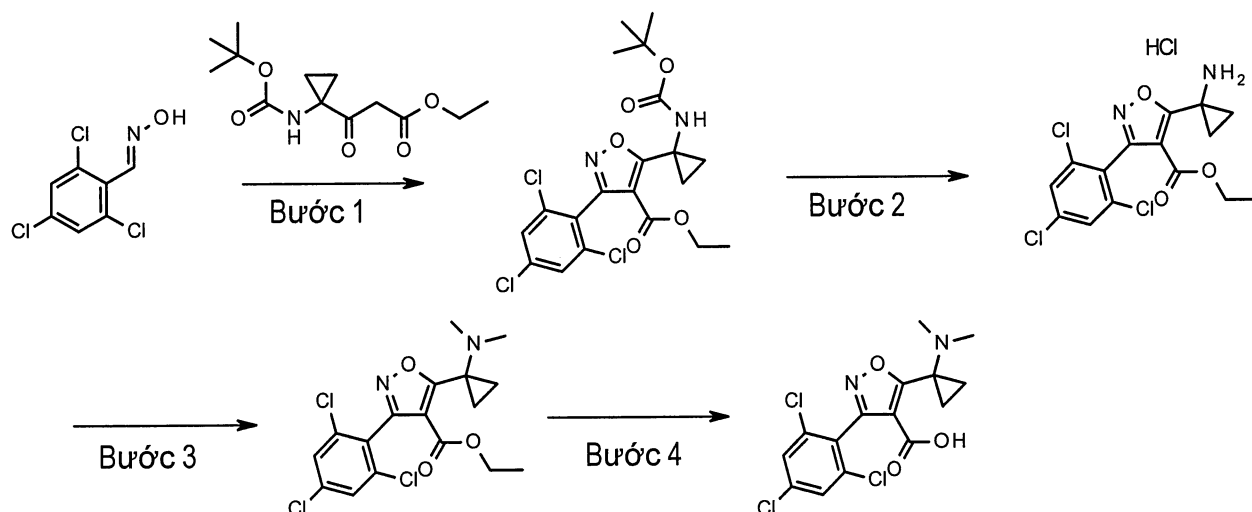
[Bước 2] Axit 5-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(prop-2-en-1-yl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (0,871g) thu được ở bước 1 nêu trên. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 4,04-4,08 (2H, m), 5,21-5,27 (2H, m), 5,89-5,98 (1H, m), 7,43 (2H, s).

[Ví dụ tham khảo X-66] Axit 5-[1-(dimetylamino)xyclopropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 45]



[Bước 1] Etyl 5-[1-(tert-butoxycarbonylamino)xyclopropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,32g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-55 sử dụng (1E)-2,4,6-triclobenzaldehyt oxim (2,42g) và hợp chất (2,93g) thu được trong ví dụ tham khảo K-7.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,40-1,44 (2H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,03 (1H, brs), 7,43 (2H, s).

MS (m/z): 475 ($M+H$) $^+$.

[Bước 2] Etyl 5-(1-aminoxyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,40g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-62 bằng cách sử dụng hợp chất (3,32g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,02 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,68-1,72 (4H, m), 4,13 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,96 (2H, s), 9,14 (3H, brs).

[Bước 3] Etyl 5-[1-(dimetylaminu)xyclopropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (584mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-60 bằng cách sử dụng hợp chất (1,00g) thu được ở bước 2 nêu trên.

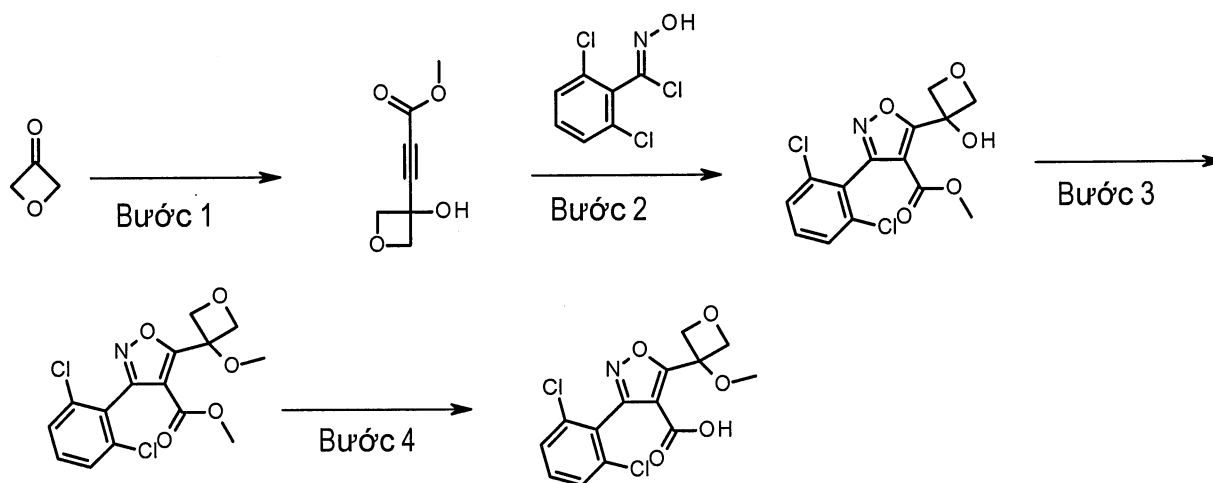
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,21 (4H, m), 2,38 (6H, s), 4,14 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,44 (2H, s).

[Bước 4] Axit 5-[1-(dimethylamino)xyclopropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (584mg) thu được ở bước 3 nêu trên. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

[Ví dụ tham khảo X-67] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metoxyoxtan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 46]



[Bước 1] Metyl 3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)prop-2-ynoate

Dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,09mol dung dịch trong tetrahydrofuran, 9,2ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa metyl propiolat (0,83ml) trong tetrahydrofuran (10ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút. Oxetan-3-on (360mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ và sau đó được rót vào etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được khuấy mạnh. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (152mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,76 (1H, s), 3,82 (3H, s), 4,73 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,88 (2H, d, $J = 6,7$ Hz).

[Bước 2] Metyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (190mg) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-1 trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung N-closuxinimit (134mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa trietylamin (0,34ml) và hợp chất (152mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (281mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,66 (3H, s), 4,97 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,15 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,87 (1H, s), 7,36-7,46 (3H, m).

[Bước 3] Metyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metoxyoxyetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (124mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung metyl iodua (0,050ml) và natri hydrit (55% dầu, 22mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat trong khi làm lạnh bằng nước đá, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (93,3mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,23 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,98 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 5,18 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,34-7,50 (3H, m).

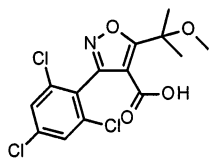
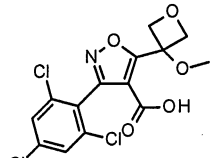
[Bước 4] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metoxyoxyetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (67mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (73mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,26 (3H, s), 4,97 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,18 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m).

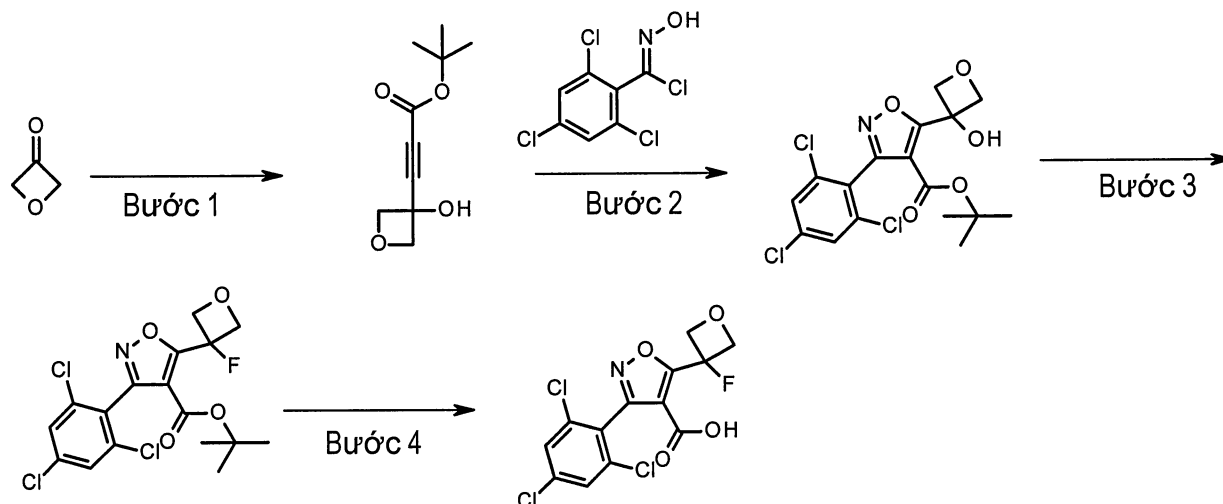
Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-67.

Bảng 25

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-68	Axit 5-(1-metoxi-1-metyletyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,82(6 H,s), 3,47(3H,s), 7,44(2H,s).
X-69	Axit 5-(3-metoxyoxtan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3,27(3 H,s), 4,99(2H,d, $J=7,9$ Hz), 5,18(2H,d, $J=7,9$ Hz), 7,47(2H,s).

[Ví dụ tham khảo X-70] Axit 5-(3-Flooxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 47]



[Bước 1] tert-butyl 3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)prop-2-ynoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (8,25g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-67 sử dụng oxetan-3-on (3,0g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 3,16 (1H, s), 4,72 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,89 (2H, d, $J = 6,7$ Hz).

[Bước 2] tert-butyl 5-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,27g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (861mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (9H, s), 4,96 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,13 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,33 (1H, s), 7,47 (2H, s).

[Bước 3] tert-butyl 5-(3-flooxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (87mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (1ml), (dietylamin)sulfur triflorit (0,030ml) được bổ sung ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút và sau đó được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng

sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (9H, s), 5,18 (2H, dd, $J = 20,9, 8,8$ Hz), 5,26 (2H, dd, $J = 22,4, 8,5$ Hz), 7,47 (2H, s).

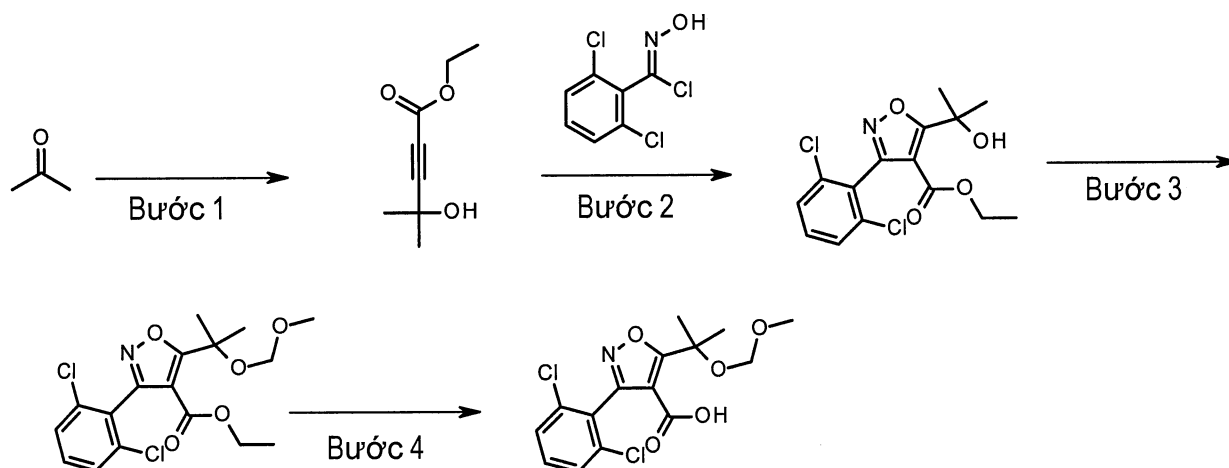
[Bước 4] Axit 5-(3-Flooxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (57mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-52 bằng cách sử dụng hợp chất (66mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,18 (2H, dd, $J = 22,1, 9,4$ Hz), 5,28 (2H, dd, $J = 22,4, 9,1$ Hz), 7,47 (2H, s).

[Ví dụ tham khảo X-71] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-[1-(metoxymetoxi)-1-metyletyl]-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 48]



[Bước 1] Etyl 4-hydroxy-4-metylpent-2-ynoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,64g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-67 sử dụng etyl propiolat (1,02ml).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,57 (6H, s), 2,05 (1H, s), 4,24 (2H, q, $J = 7,1$ Hz).

[Bước 2] Etyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (627mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (781mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,73 (6H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,96 (1H, s), 7,33-7,43 (3H, m).

[Bước 3] Etyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-[1-(metoxymetoxi)-1-metyletyl]-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (304mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung trong clometyl metyl ete (0,13ml) và natri hydrit (55% dầu, 77mg) điều kiện làm nguội bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (317mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86 (6H, s), 3,36 (3H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,78 (2H, s), 7,31-7,45 (3H, m).

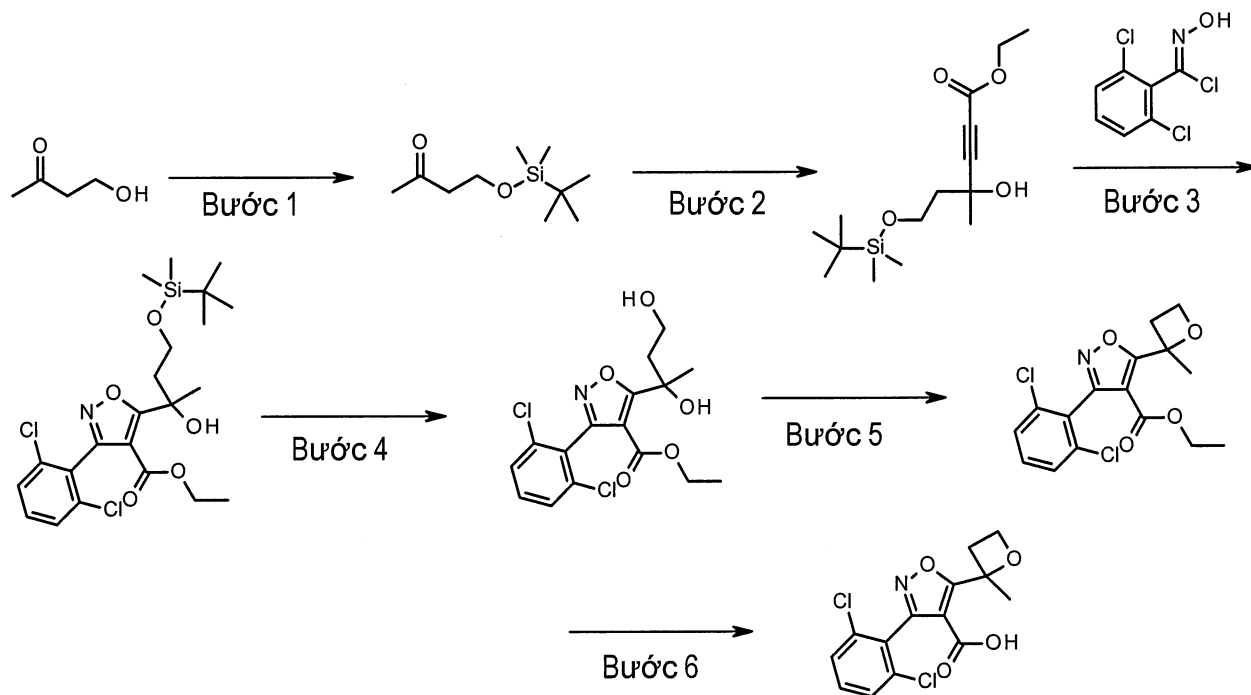
[Bước 4] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-[1-(metoxymetoxy)-1-metyletyl]-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (296mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (317mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,89 (6H, s), 3,44 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,33-7,43 (3H, m).

[Ví dụ tham khảo X-72] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-metyloxetan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 49]



[Bước 1] 4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutan-2-on

Dung dịch chứa 4-hydroxybutan-2-on (881mg) trong diclometan (26ml) được bổ sung triethylamin (4,2ml), 4-dimethylaminopyridin (244mg) và tert-butyldimethylsilyl ether (1,81g) theo thứ tự này trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,63g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,05 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,18 (3H, s), 2,62 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,89 (2H, t, $J = 6,3$ Hz).

[Bước 2] Ethyl 6-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-hydroxy-4-methylhex-2-ynoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,09g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (809mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,73 (6H, s), 4,10 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,33-7,43 (3H, m).

[Bước 3] Ethyl 5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1-hydroxy-1-methylpropyl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (850mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (1,09g) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,89 (9H, s), 1,74 (3H, s), 2,22 (1H, td, $J = 14,5, 7,5$ Hz), 2,32-2,40 (1H, m), 3,74 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,90 (1H, s), 7,32-7,46 (3H, m).

[Bước 4] Ethyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(1,3-dihydroxy-1-methylpropyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (434mg) thu được ở bước 3 nêu trên trong metanol (5ml) và tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung pyridinium p-toluensulfonat (223mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (293mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,74 (3H, s), 2,17-2,25 (1H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 2,70 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,76-3,85 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 4,10 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,47 (1H, s), 7,34-7,44 (3H, m).

[Bước 5] Ethyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-metyloxetan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (355mg) thu được ở bước 4 trước đó trong diclometan (5ml) được bổ sung triethylamin (0,18ml) và metansulfonyl clorua (0,090ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 15 phút. Tetrahydrofuran (20ml) và kali tert-butoxit (426mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat trong khi làm lạnh bằng nước đá, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55,2mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,96 (3H, s), 2,97 (1H, dt, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 3,22 (1H, dt, $J = 14,5, 5,7$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,66-4,73 (2H, m), 7,32-7,43 (3H, m).

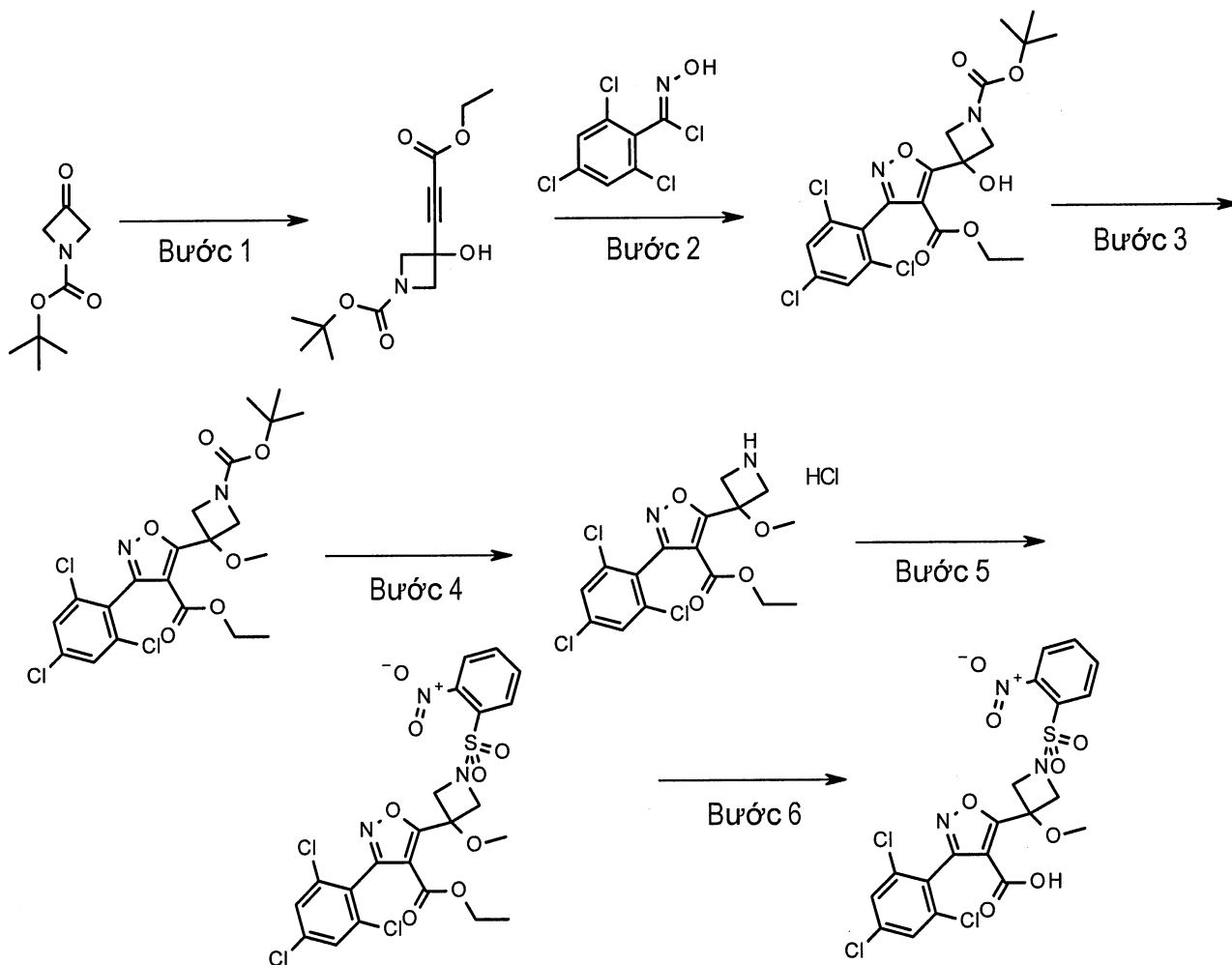
[Bước 6] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-metyloxetan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (68mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (95mg) thu được ở bước 5 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,03 (3H, s), 3,05-3,14 (1H, m), 3,20 (1H, ddd, $J = 13,8, 7,1, 4,7$ Hz), 4,88 (1H, dt, $J = 11,3, 4,5$ Hz), 4,92-5,00 (1H, m), 7,33-7,44 (3H, m).

[Ví dụ tham khảo X-73] Axit 5-[3-metoxi-1-(2-nitrophenyl)sulfonylazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 50]



[Bước 1] tert-butyl 3-(3-etoxy-3-oxo-1-propynyl)-3-hydroxyazetidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (758mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-67 sử dụng tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (856mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,87 (1H, brs), 4,05 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,23-4,30 (4H, m).

[Bước 2] Ethyl 5-[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxyazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (876mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (758mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,48 (9H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,22-4,28 (2H, m), 4,43-4,56 (2H, m), 6,09 (1H, s), 7,47 (2H, s).

[Bước 3] Ethyl 5-[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-metoxiazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (732mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ tham khảo X-67 bằng cách sử dụng hợp chất (876mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,47 (9H, s), 3,20 (3H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,31 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,52 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 7,46 (2H, s).

[Bước 4] Ethyl 5-(3-metoxiazetidin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo X-62 bằng cách sử dụng hợp chất (732mg) thu được ở bước 3 nêu trên. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

[Bước 5] Ethyl 5-[3-metoxy-1-(2-nitrophenyl)sulfonylazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (831mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo X-62 bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 4 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,17 (3H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,54 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,76 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,46 (2H, s), 7,71-7,76 (3H, m), 8,07-8,12 (1H, m).

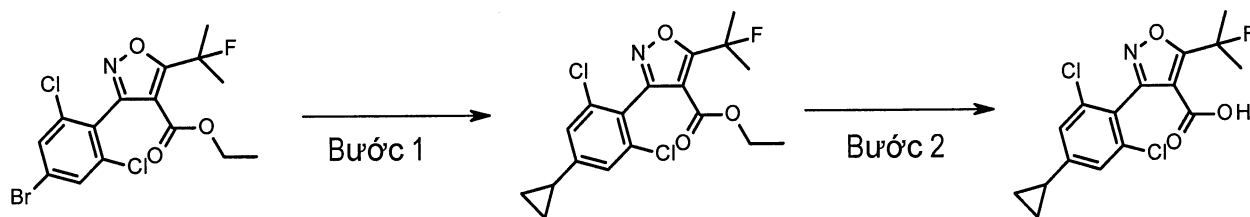
[Bước 6] Axit 5-[3-metoxi-1-(2-nitrophenyl)sulfonylazetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (674mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (831mg) thu được ở bước 5 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,20 (3H, s), 4,53 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,75 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,47 (2H, s), 7,72-7,78 (3H, m), 8,07-8,12 (1H, m).

[Ví dụ tham khảo X-74] Axit 3-(2,6-diclo-4-xyclopropylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 51]



[Bước 1] Etyl 3-(2,6-diclo-4-xyclopropylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất (1,69g) thu được trong ví dụ tham khảo X-49, trixyclohexylphosphin (200mg), axit xyclopropylboronic (368mg), và trikali phosphat (2,27g) trong toluen (17,8ml) và nước (3,6ml) được bổ sung paladi axetat (80mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu

được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,09g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,74-0,78 (2H, m), 1,01 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,05-1,10 (2H, m), 1,86-1,99 (7H, m), 4,11 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,09 (2H, s).

MS (m/z): 386 ($M+H$) $^+$.

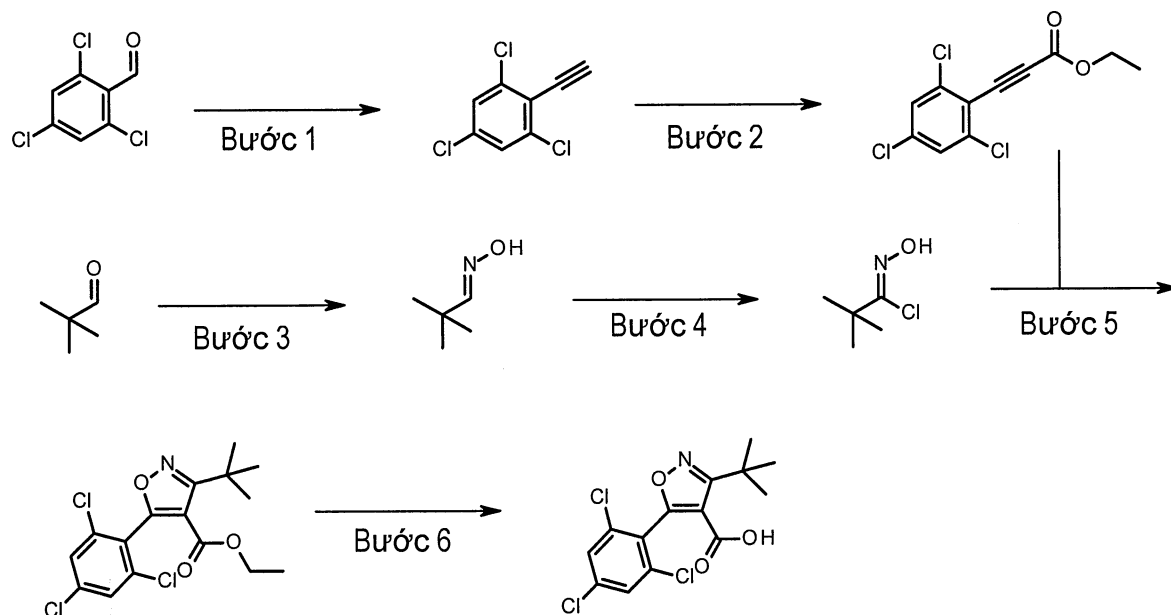
[Bước 2] Axit 3-(2,6-diclo-4-xyclopropylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (655mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (1,09g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,78 (2H, ddd, $J = 5,7, 4,2, 2,1$ Hz), 1,05-1,11 (2H, m), 1,87-1,99 (7H, m), 7,09 (2H, s).

[Ví dụ tham khảo X-75] Axit 3-(tert-butyl)-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

[Công thức 52]



[Bước 1] 1,3,5-triclo-2-ethynylbenzen

Dung dịch chứa 2,4,6-triclobenzaldehyt (1,68g) trong metanol (80ml) được bổ sung kali carbonat (2,22g) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (1,44ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Dung dịch nước bão

hòa của natri bicarbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Etyl axetat được bổ sung vào phần cạn thu được, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,71 (1H, s), 7,37 (2H, s).

[Bước 2] Etyl 3-(2,4,6-triclophenyl)prop-2-ynoat

Dung dịch chứa hợp chất (1,35g) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (14ml), n-butyllithi (1,58mol dung dịch trong n-hexan, 4,6ml) được bổ sung ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút. Etyl cloformat (0,82ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 1,5 giờ và sau đó được rót vào etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được khuấy mạnh. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (732mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,39 (2H, s).

[Bước 3] (1E)-2,2-dimetylpropanal oxim

Dung dịch chứa 2,2-dimetylpropanal (2,0ml) trong etanol (11ml) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,4g) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (45ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng dietyl ete. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (790mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,11 (9H, s), 7,35 (1H, s), 7,77 (1H, brs).

[Bước 4] (1Z)-N-hydroxy-2,2-dimetylpropanimidoyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất (303mg) thu được ở bước 3 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (6ml) được bổ sung N-closuxinimit (401mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (473mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (9H, s), 7,52 (1H, s).

[Bước 5] Etyl 3-(tert-butyl)-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (278mg) thu được ở bước 2 nêu trên và hợp chất (407mg) thu được ở bước 4 trước đó trong N,N-dimetylformamit (5ml) được bổ sung từ từ trietylamin (0,83ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (406mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,52 (9H, s), 4,12 (3H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,45 (2H, s).

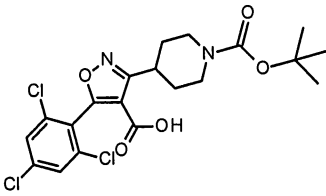
[Bước 6] Axit 3-(tert-butyl)-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này (211mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ tham khảo X-1 bằng cách sử dụng hợp chất (406mg) thu được ở bước 5 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 7,45 (2H, s).

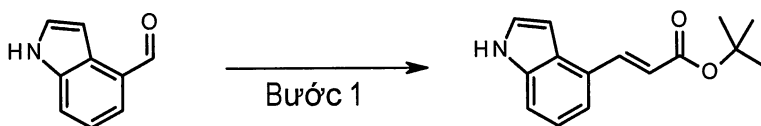
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo X-75.

Bảng 26

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
X-76	Axit 3-[1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidyl]-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,47(9 H,s), 1,75-1,90(2H,brm), 2,03-2,13(2H,m), 2,81-3,02(2H,brm), 3,34-3,46(1H,m), 4,11-4,30(2H,brm), 7,46(2 H,s).

[Ví dụ tham khảo E-1] tert-butyl (E)-3-(1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 53]



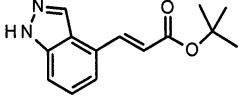
[Bước 1]

Dung dịch chứa 1H-indol-4-carbaldehyt (30g) trong N,N-dimetylformamit (300ml) được bổ sung tert-butyl diethylphosphonoaxetat (53,4ml) và kali carbonat (60g), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 9,5 giờ. Sau khi làm lạnh, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat). Phần rửa giải được cô dưới áp suất giảm. n-Hexan được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, huyền phù này được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41,3g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,56 (9H, s), 6,55 (1H, d, J = 16,3 Hz), 6,84 (1H, brs), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,32 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 15,7 Hz), 8,32 (1H, brs).

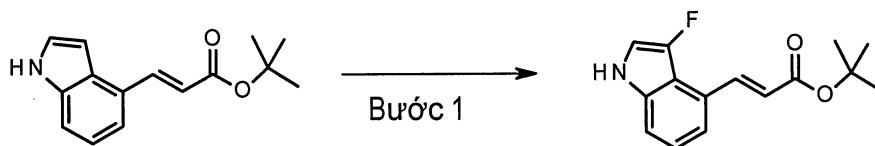
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo E-1.

Bảng 27

Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
E-2	tert-butyl (E)-3-(1H-indazol-4-yl)prop-2-enoat 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,57(9H,s),6,61(1H,d,J=16,3Hz),7,35-7,43(2H,m),7,53(1H,d,J=7,9Hz),7,93(1H,d,J=15,7Hz),8,35(1H,s),10,26(1H,brs).

[Ví dụ tham khảo E-3] tert-butyl (E)-3-(3-flu-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 54]



[Bước 1]

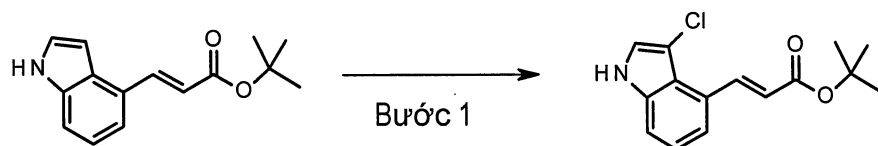
Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (1,60g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-1 trong axeton (13ml) và axetonitril (20ml) được bổ sung 1-clometyl-4-flu-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetraflororat) (2,70g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat, nước (50ml), và nước muối bão hòa (50ml) theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (74mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,56 (9H, s), 6,51 (1H, dd, J = 15,7, 1,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,7, 1,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 7,9, 3,9 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,70 (1H, brs), 8,26 (1H, d, J = 15,7 Hz).

MS (m/z): 260 (M-H)⁺.

[Ví dụ tham khảo E-4] tert-butyl (E)-3-(3-clo-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 55]



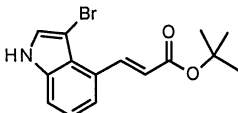
[Bước 1]

Dung dịch chứa hợp chất (1,20g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-1 trong N,N-dimetylformamit (20ml) được bổ sung N-closuxinimit (659mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,25g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 6,41 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,21 (1H, brs), 8,90 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

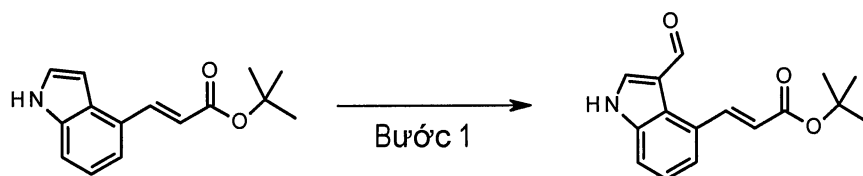
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo E-4.

Bảng 28

Ví dụ tham khảo	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
E-5	tert-butyl (E)-3-(3-brom-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat 	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 6,39 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,20-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,32 (1H, brs), 9,04 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Ví dụ tham khảo E-6] tert-butyl (E)-3-(3-formyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 56]



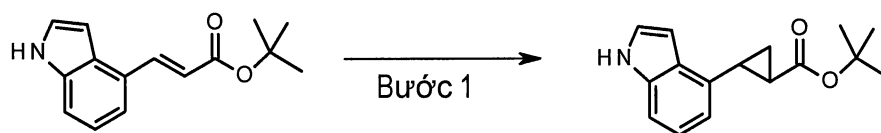
[Bước 1]

Dung dịch chứa N,N-dimetylformamit (0,883g) trong 1,2-dicloetan (65ml) được bổ sung dung dịch chứa oxalyl clorua (1,3ml) trong 1,2-dicloetan (7ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 20 phút. Hợp chất (2,45g) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-1 được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch nước natri carbonat 10% (50ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Sau khi tách thành hai lớp, lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,99g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s), 6,41 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,21 (2H, d, $J = 16,3$ Hz), 10,03 (1H, s).

MS (m/z): 270 (M-H) $^-$.

[Ví dụ tham khảo E-7] tert-butyl 2-(1H-indol-4-yl)cyclopropanecarboxylat
[Công thức 57]



[Bước 1]

Trimetylsulfoxonium iodua được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2ml). Dung dịch này được bổ sung kali tert-butoxit (138mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hợp chất (150mg) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-1 được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm,

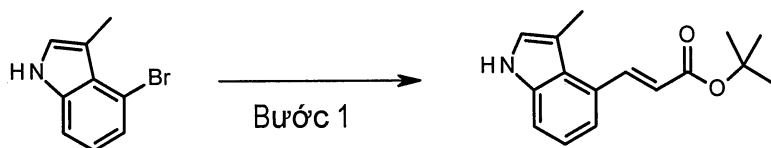
và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66,9mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37-1,43 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,56-1,62 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 6,67-6,70 (1H, m), 6,73-6,77 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 8,23 (1H, br).

MS (ESI): 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ví dụ tham khảo E-8] tert-butyl (E)-3-(3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 58]



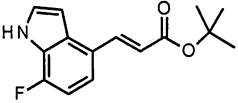
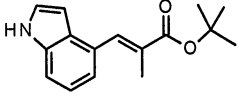
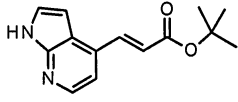
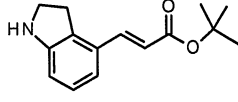
[Bước 1]

Dung dịch chứa 4-brom-3-metyl-1H-indol (15g) trong N,N-dimetylformamit (500ml) được bổ sung N,N-di(propan-2-yl)etylamin (18,7ml), tris(2-metylphenyl)phosphin (2,2g), paladi axetat (0,8g), và tert-butyl acrylat (15,7ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 8 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi làm lạnh, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat). Phần rửa giải được cô dưới áp suất giảm. n-Hexan được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, huyền phù này được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,6g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,56 (3H, s), 6,39 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,15 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,99 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

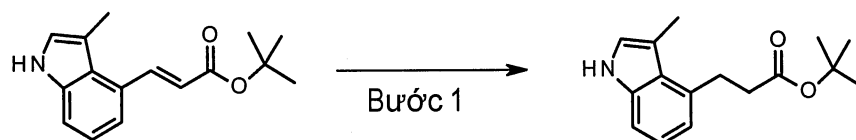
Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo E-8.

Bảng 29

Ví dụ tham khảo	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
E-9	tert-butyl (E)-3-(7-fluoro-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,56(9H,s), 6,48(1H,d,J=16,3Hz), 6,87-6,88(1H,m), 6,91(1H,dd,J=10,9,8,5Hz), 7,28-7,29(1H,m), 7,34(1H,dd,J=3,0,1,5Hz), 7,93(1H,d,J=16,3Hz), 8,49(1H,brs).
E-10	tert-butyl (E)-3-(1H-indol-4-yl)-2-methyl-prop-2-enoat 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,58(9H,s), 2,08(3H,s), 6,62(1H,s), 7,14-7,31(3H,m), 7,38(1H,d,J=7,9Hz), 7,99(1H,s), 8,26(1H,brs).
E-11	tert-butyl (E)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)prop-2-enoat 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,57(9H,s), 6,69(1H,d,J=15,7Hz), 6,75-6,78(1H,m), 7,22(1H,d,J=5,4Hz), 7,43-7,46(1H,m), 7,91(1H,d,J=15,7Hz), 8,34(1H,d,J=5,4Hz), 10,05(1H,brs). MS(ESI): 245(M+H) ⁺ .
E-12	tert-butyl (E)-3-(indolin-4-yl)prop-2-enoat 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,53(9H,s), 3,16(1H,t,J=8,5Hz), 3,60(1H,t,J=8,5Hz), 6,29(1H,d,J=15,7Hz), 6,63(1H,d,J=7,9Hz), 6,91(1H,d,J=7,3Hz), 7,02(1H,dd,J=7,9,7,3Hz), 7,62(1H,d,J=15,7Hz). MS(ESI): 246(M+H) ⁺ .

[Ví dụ tham khảo E-13] tert-butyl 3-(3-methyl-1H-indol-4-yl)propanoat

[Công thức 59]



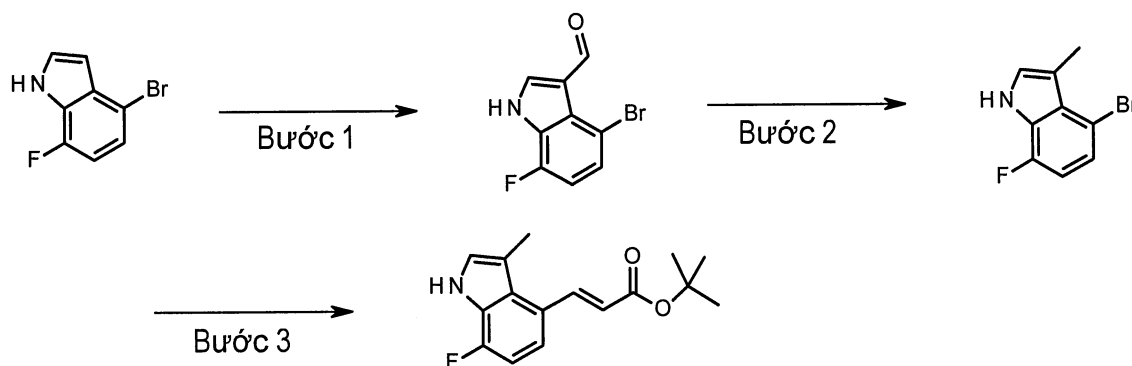
[Bước 1]

Dung dịch chứa hợp chất (364mg) thu được ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-8 trong etyl axetat (10ml), chất xúc tác paladi cacbon 10% (ướt, 152mg) được bổ sung trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ trong môi trường nitơ. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (306mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,51 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,58-2,64 (2H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,94 (1H, q, $J = 1,2$ Hz), 7,07 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,88 (1H, brs).

[Ví dụ tham khảo E-14] tert-butyl (E)-3-(7-flo-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 60]



[Bước 1] 4-brom-7-flo-1H-indol-3-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này (502mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-6 sử dụng 4-brom-7-flo-1H-indol (1,10g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,91 (1H, dd, $J = 10,0, 8,2$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,10 (1H, brs), 10,92 (1H, s).

MS (m/z): 242 ($M+H$) $^+$.

[Bước 2] 4-brom-7-flo-3-metyl-1H-indol

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (500mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong toluen (10ml) và tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung natri bis(2-metoxietoxy)aluminum hydrit (65% dung dịch trong toluen, 1,89ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản

ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (357mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 6,73 (1H, dd, $J = 10,3, 8,5$ Hz), 7,00-7,03 (1H, brn), 7,12 (1H, dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz), 8,12 (1H, brs).

MS (m/z): 228 ($M+H$) $^+$.

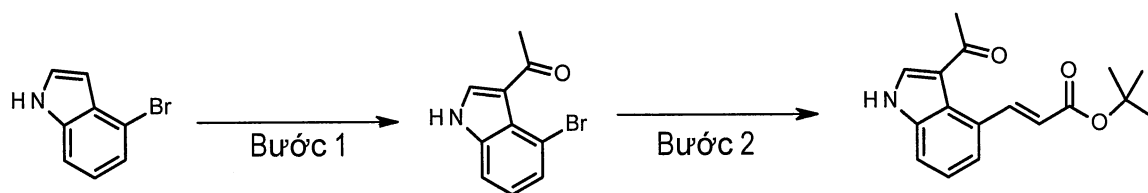
[Bước 3] tert-butyl (E)-3-(7-flo-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (366mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-8 bằng cách sử dụng hợp chất (354mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 2,54 (3H, s), 6,33 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 10,6, 8,2$ Hz), 7,05-7,05 (1H, brn), 7,33 (1H, dd, $J = 8,5, 4,8$ Hz), 8,14 (1H, brs), 8,40 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Ví dụ tham khảo E-15] tert-butyl (E)-3-(3-axetyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 61]



[Bước 1] 1-(4-brom-1H-indol-3-yl)etanon

Dung dịch chứa 4-brom-1H-indol (1,96g) trong diclometan (20ml) được bổ sung axetyl clorua (1,18g) và thiếc tetraclorea (1,0mol dung dịch trong diclometan, 15ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat và Xelit được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được lọc. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng

cất dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được được rửa bằng diclometan/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,02g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,62 (3H, s), 7,11-7,14 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,79-7,81 (1H, m), 8,63 (1H, brs).

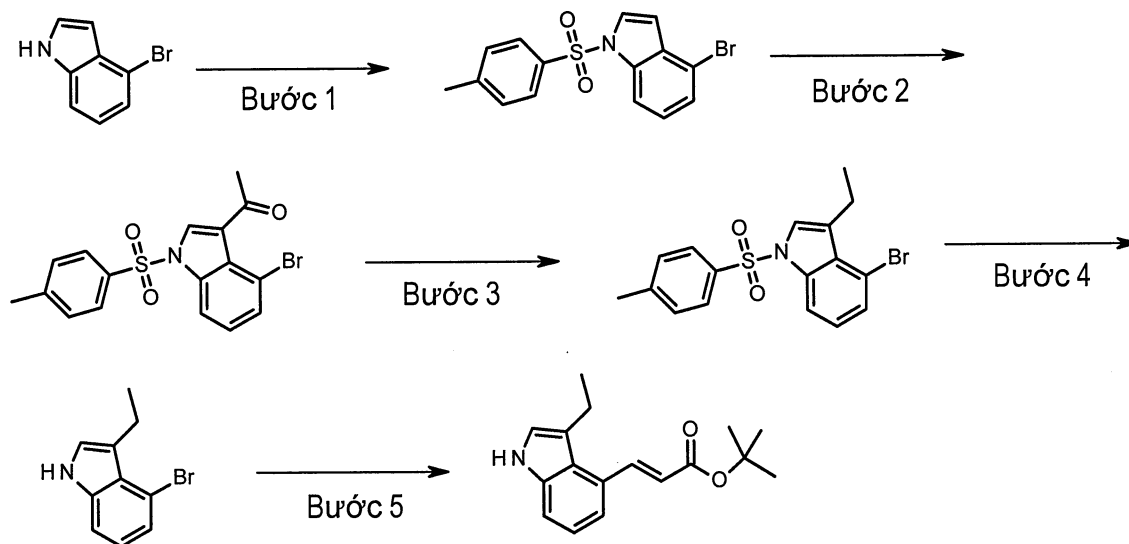
[Bước 2] tert-butyl (E)-3-(3-axetyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,02g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-8 bằng cách sử dụng hợp chất (2,02g) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 2,58 (3H, s), 6,31 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,98-7,99 (1H, m), 8,83 (1H, s), 9,24 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Ví dụ tham khảo E-16] tert-butyl (E)-3-(3-etyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

[Công thức 62]



[Bước 1] 4-brom-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-indol

Dung dịch chứa 4-brom-1H-indol (6,18g) trong toluen (50ml), dung dịch nước natri hydroxit 50% (24,6g) và p-toluensulfonyl clorua (6,4g) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được được rửa bằng diclometan/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,33g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,35 (3H, s), 6,72 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,24 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 2] 1-[4-brom-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]etanon

Diclometan (60ml) được bổ sung nhôm clorua (10,7g) và anhydrit axetic (5,44g) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Sau khi xác nhận rằng nhôm clorua được hòa tan, hợp chất (9,33g) thu được ở bước 1 nêu trên được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước, dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat, và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được được rửa bằng diclometan/n-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,15g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 2,64 (3H, s), 7,20-7,22 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,04 (1H, s).

[Bước 3] 4-brom-3-etyl-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-indol

Dung dịch hỗn hợp chứa axit trifloaxetic (20ml) và diclometan (15ml) được bổ sung hợp chất (8,01g) thu được ở bước 2 nêu trên và natri borohydrit (7,72g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,61g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,35 (3H, s), 2,98 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,09-7,11 (1H, m), 7,22 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,36-7,37 (2H, m), 7,73 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

[Bước 4] 4-brom-3-etyl-1H-indol

Hỗn hợp chứa hợp chất (1,10g) thu được ở bước 3 nêu trên, magie (0,29g), amoni clorua (83,8mg), và metanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2

giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,51g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,07 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 8,01 (1H, brs).

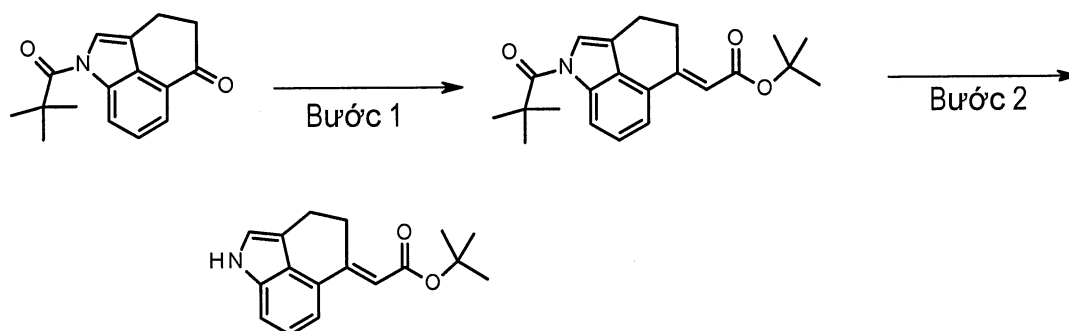
[Bước 5] tert-butyl (E)-3-(3-ethyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,21g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-8 bằng cách sử dụng hợp chất (1,23g) thu được ở bước 4 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,56 (9H, s), 3,00 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 6,38 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,05-7,06 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 8,02 (1H, brs), 8,44 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Ví dụ tham khảo E-17] tert-butyl (2E)-(3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-ylidentanoat

[Công thức 63]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-ylidentanoat

Dung dịch chứa tert-butyl diethylphosphonoaxetat (1,12ml) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung natri hydrit (55% dầu, 190mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 1-(2,2-dimethylpropanoyl)-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on [Tetrahedron Lett., 39, 8729-8732 (1998)] (1,01g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn

hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (490mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,55 (9H, s), 2,95 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,44 (1H, s), 7,33 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

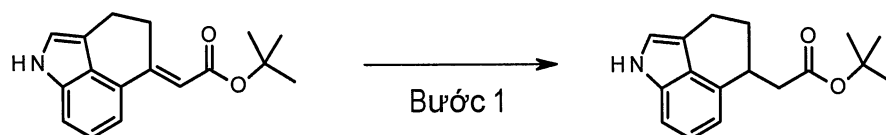
[Bước 2] tert-butyl (2E)-(3,4-dihydro-benzo[cd]indol-5(1H)-ylidantanoat

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (490mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (1ml) và metanol (3ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat, được rửa bằng axit clohydric 1N, nước, và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (298mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 2,98-3,03 (2H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 6,94-6,95 (1H, m), 7,18 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,93 (1H, brs).

[Ví dụ tham khảo E-18] tert-butyl 1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-5-ylaxetat

[Công thức 64]



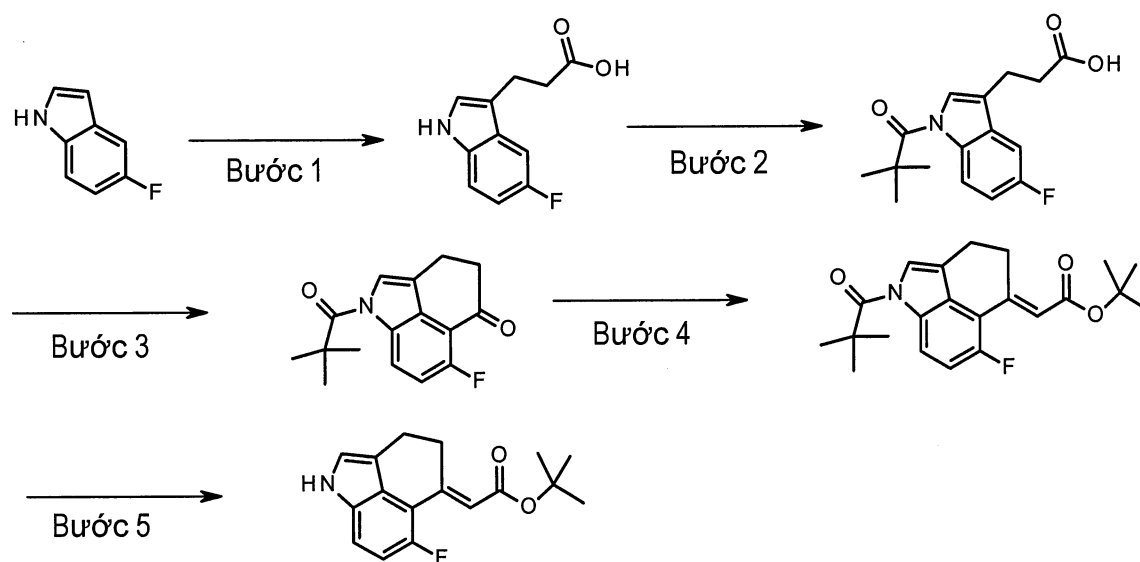
[Bước 1]

Hợp chất nêu ở đề mục này (90mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-13 bằng cách sử dụng hợp chất (149mg) thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo E-17.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 1,86-1,96 (1H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 14,8, 8,8$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 14,5, 6,0$ Hz), 2,82-2,97 (2H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,12 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,86 (1H, brs).

[Ví dụ tham khảo E-19] tert-butyl (2E)-(6-flo-3,4-dihydro-1H-benzo[cd]indol-5(1H)-ylidentanoat

[Công thức 65]



[Bước 1] Axit 3-(5-flo-1H-indol-3-yl)propanoic

Hỗn hợp chứa 5-flo-1H-indol (2,03g), axit axetic (15ml) và axit acrylic (2,27ml) được khuấy ở 90°C trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydroxit 3N được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy. Sau đó, phần không tan được lọc bỏ. Dịch lọc được rửa bằng dietyl ete, và lớp chứa nước thu được được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,37g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,76 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,07 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,90-6,99 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,98 (1H, brs).

[Bước 2] Axit 3-[1-(2,2-dimetylpropanoyl)-5-flo-1H-indol-3-yl]propanoic

Dung dịch chứa hợp chất (2,37g) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (57ml), n-butyllithi (1,6mol dung dịch trong n-hexan, 14,6ml) được bổ

sung ở -78°C trong dòng khí nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 5 phút. Pivaloyl clorua (1,51ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được dạng thô của hợp chất nêu ở đề mục này (3,21g), mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

[Bước 3] 1-(2,2-dimetylpropanoyl)-6-flo-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on

Dung dịch chứa hợp chất (2,85g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (24,5ml) được bổ sung thionyl clorua (2,86ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong dòng khí nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (24,5ml) để điều chế dung dịch chứa axit clorua.

Dung dịch chứa nhôm clorua (2,87g) trong diclometan (24,5ml) được bổ sung từng giọt cloaxetyl clorua (2,57ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong dòng khí nitơ. Sau đó, dung dịch axit clorua được điều chế được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước đá, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (662mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,89 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,20 (2H, q, $J = 4,8$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 10,9, 9,1$ Hz), 7,63 (1H, s), 8,50 (1H, dd, $J = 8,8, 3,9$ Hz).

[Bước 4] tert-butyl (2E)-[1-(2,2-dimetylpropanoyl)-6-flo-3,4-dihydro-1H-benzo[cd]indol-5(1H)-ylidentanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (192mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-17 bằng cách sử dụng hợp chất (662mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 1,54 (9H, s), 2,91 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,39 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,69 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 11,8, 8,8$ Hz), 7,48 (1H, s), 8,25 (1H, dd, $J = 9,1, 3,6$ Hz).

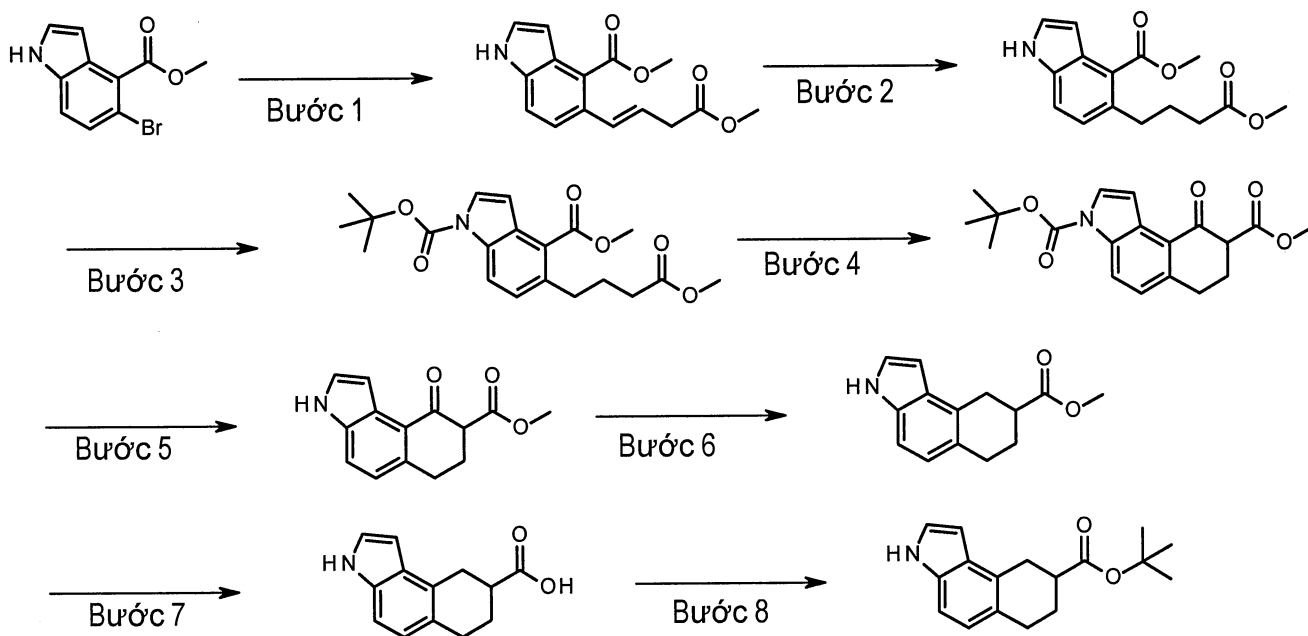
[Bước 5] *tert*-butyl (2E)-(6-fluoro-3,4-dihydro-1H-benzo[cd]indol-5(1H)-ylidantanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (146mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ tham khảo E-17 bằng cách sử dụng hợp chất (192mg) thu được ở bước 4 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 2,95 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,42 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,70 (1H, s), 6,89-6,99 (2H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz), 7,91 (1H, brs).

[Ví dụ tham khảo E-20] *tert*-butyl 6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-8-carboxylat

[Công thức 66]



[Bước 1] Metyl 5-[(1E)-4-metoxo-4-oxobut-1-en-1-yl]-1H-indol-4-carboxylat

Dung dịch chứa metyl 5-brom-1H-indol-4-carboxylat (WO2004/063198) (1,21g) trong N,N-dimetylformamit (9,5ml) được bổ sung N,N-di(propan-2-yl)etylamin (2,49ml), tris(2-metylphenyl)phosphin (580mg), paladi axetat (214mg), và metyl but-3-enoat (1,07ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 1 giờ trong

môi trường nitơ sử dụng lò vi sóng. Hỗn hợp này được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (990mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,32 (2H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,20 (1H, dt, $J = 15,7, 7,3$ Hz), 6,83 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 7,02-7,53 (4H, m), 8,29 (1H, brs).

[Bước 2] Metyl 5-(4-metoxi-4-oxobutyl)-1H-indol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (850mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ tham khảo E-13 bằng cách sử dụng hợp chất (990mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,99 (2H, tt, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 2,38 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,01 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,81-6,84 (1H, m), 7,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,23 (1H, brs).

[Bước 3] 1-tert-butyl 4-metyl 5-(4-metoxi-4-oxobutyl)indol-1,4-dicarboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (850mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (15ml) được bổ sung triethylamin (0,86ml), 4-dimethylaminopyridin (38mg), và di-tert-butyl dicarbonat (809mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,00g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67 (9H, s), 1,93-2,02 (2H, m), 2,37 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,98 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 4] 3-tert-butyl 8-metyl 9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-3,8-dicarboxylat

Dung dịch chứa lithi di(propan-2-yl)amit (1,09mol dung dịch trong tetrahydrofuran, 7,33ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất (1,00g) thu được ở bước 3 nêu trên trong tetrahydrofuran (5ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa etyl

axetat và axit clohydric 1N và được khuấy mạnh, và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (809mg).

[Bước 5] Metyl 9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-8-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (809mg) thu được ở bước 4 trước đó trong diclometan (7,9ml) được bổ sung axit trifloaxetic (7,9ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (695mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,38-2,48 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,06-3,24 (2H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 10,3, 4,8$ Hz), 3,82 (3H, s), 7,23-7,28 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 6] Metyl 6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-8-carboxylat

Hợp chất (547mg) thu được ở bước 5 trước đó được hòa tan bằng cách bổ sung etyl axetat (5ml), metanol (10ml), diclometan (3ml), và axit axetic (0,13ml), và sau đó, chất xúc tác paladi cacbon 5% (ướt, 547mg) được bổ sung vào dung dịch này trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 7 giờ trong môi trường nitơ, sau đó được rửa sạch bằng nitơ và được lọc thông qua Xelit. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (111mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,86-1,98 (1H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 2,85 (1H, tdd, $J = 11,2, 5,5, 2,9$ Hz), 2,92-2,99 (2H, m), 3,15 (1H, dd, $J = 16,6, 11,2$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 16,9, 5,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 6,53 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 8,13 (1H, brs).

[Bước 7] Axit 6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-8-carboxylic

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (111mg) thu được ở bước 6 trước đó trong tetrahydrofuran (1ml) và metanol (1ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (1ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và etyl axetat và axit clohydric 1N

được bổ sung vào phần cặn thu được, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (104mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,90-2,02 (1H, m), 2,29-2,38 (1H, m), 2,91 (1H, tdd, $J = 10,9, 5,5, 2,9$ Hz), 2,95-3,02 (2H, m), 3,18 (1H, dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz), 3,34 (1H, dd, $J = 16,9, 5,4$ Hz), 6,53 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 8,14 (1H, brs).

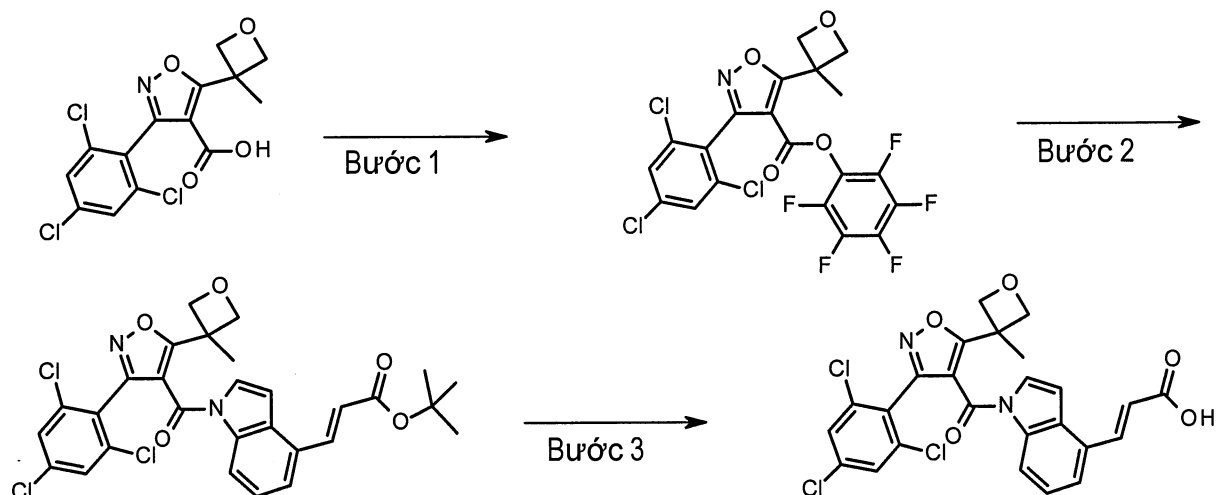
[Bước 8] tert-butyl 6,7,8,9-tetrahydro-3H-benzo[e]indol-8-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất (104mg) thu được ở bước 7 trước đó trong toluen (5ml), N,N-dimetylformamit di-tert-butylaxetat (1,2ml) được bổ sung ở 70°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 45 phút. Sau khi làm lạnh, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (82mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 1,80-1,93 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,72 (1H, tdd, $J = 11,2, 5,4, 2,8$ Hz), 2,90-2,97 (2H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 16,6, 10,6$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 16,9, 5,4$ Hz), 6,53 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 8,12 (1H, brs).

[Ví dụ 1] Axit (2E)-3-(1-([5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 67]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-(3-metyloxtan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (10,2g) thu được trong ví dụ tham khảo X-11 trong diclometan (100ml) được bổ sung từng giọt N,N-di(propan-2-yl)amin (7,6ml) và pentafluorophenyl trifloaxetat (7,3ml) theo thứ tự này trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,4g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,92 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,21 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,46 (2H, s).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-([5-(3-metyloxtan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (4,98g) thu được trong ví dụ tham khảo E-1 trong N,N-dimetylformamit (60ml) được bổ sung từ từ natri hydrit (55% dầu, 936mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch chứa hợp chất (10,3g) thu được ở bước 1 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (50ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ

tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,9g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 1,92 (3H, s), 4,60 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,12 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,31 (2H, s), 7,36 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 3] Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

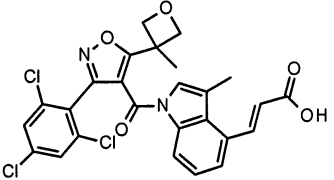
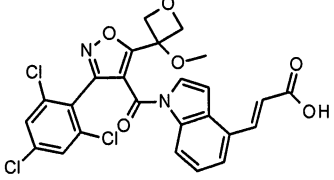
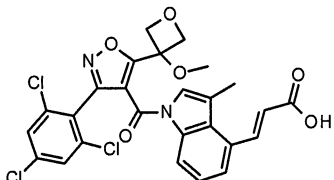
Dung dịch chứa hợp chất (11,9g) thu được ở bước 2 nêu trên trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung axit formic (120ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol). Phần rửa giải được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch hỗn hợp n-hexan/diclometan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,61g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,93 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,13 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,32 (2H, s), 7,40 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

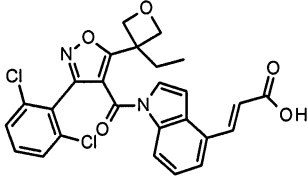
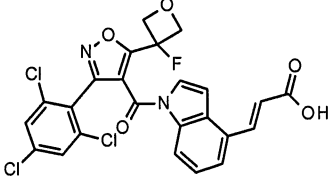
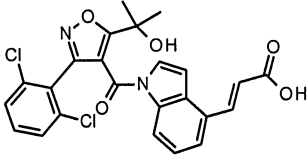
MS (m/z): 531 ($M+H$) $^+$.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 1 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

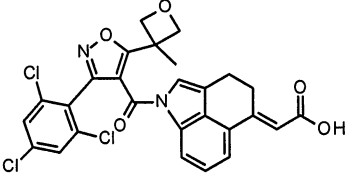
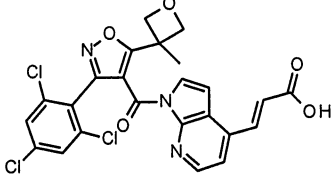
Bảng 30

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
2	X-11 E-8	Axit (2E)-3-(3-metyl-1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93(3H,s), 2,32(3H,s), 4,63(2H,d,J=6,0 Hz), 5,13(2H,d,J=6,0Hz), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,90(1H,s), 7,31(2H,s), 7,36(1H,t,J=7,9Hz), 7,57(1H,d,J=7,9Hz), 8,35(1H,d,J=8,5Hz), 8,42(1H,d,J=15,7Hz). $\text{MS}(\text{m/z})$: 545(M+H) ⁺ .
3	X-69 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metoxyoxtan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3,27(3H,s), 4,90(2H,d,J=7,9Hz), 5,14(2H,d,J=7,9Hz), 6,57(1H,d,J=16,3Hz), 6,83(1H,d,J=4,2Hz), 7,16(1H,d,J=4,2Hz), 7,38(2H,s), 7,39(1H,t,J=7,9Hz), 7,60(1H,d,J=7,9Hz), 8,09(1H,d,J=15,7Hz), 8,38(1H,d,J=7,9Hz). $\text{MS}(\text{m/z})$: 547(M+H) ⁺ .
4	X-69 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metoxyoxtan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,38(3H,s), 3,28(3H,s), 4,90(2H,d,J=7,9 Hz), 5,14(2H,d,J=7,9Hz), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,88(1H,s), 7,33-7,39(3H,m), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,39(1H,d,J=7,9Hz), 8,46(1H,d,J=15,7Hz). $\text{MS}(\text{m/z})$: 561(M+H) ⁺ .

Bảng 31

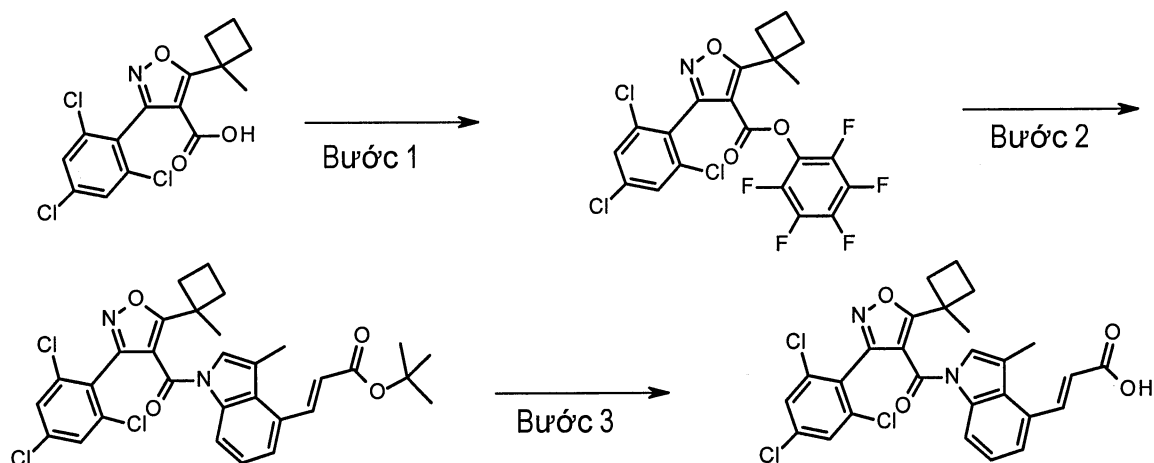
5	X-13 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-etyloxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,00(3H,t,J=7,3Hz),2,35(2H,q,J=7,3Hz),4,68(2H,d,J=6,7Hz),5,12(2H,d,J=6,7Hz),6,54(1H,d,J=16,3Hz),6,70(1H,d,J=3,6Hz),7,17(1H,d,J=3,6Hz),7,30(2H,s),7,39(1H,t,J=8,2Hz),7,57(1H,d,J=7,3Hz),8,03(1H,d,J=15,7Hz),8,32(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):545(M+H)⁺.
6	X-70 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-Flooxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:5,04(2H,dd,J=22,4,9,1Hz),5,25(2H,dd,J=23,6,9,1Hz),6,57(1H,d,J=15,7Hz),6,85(1H,d,J=3,6Hz),7,17(1H,d,J=3,6Hz),7,37-7,43(3H,m),7,61(1H,d,J=7,9Hz),8,09(1H,d,J=15,7Hz),8,37(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z):535(M+H)⁺.
7	X-71 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,80(6H,s),3,55(1H,brs),6,52(1H,d,J=16,3Hz),6,66(1H,d,J=4,2Hz),7,18-7,30(4H,m),7,38(1H,t,J=7,9Hz),7,56(1H,d,J=7,9Hz),8,01(1H,d,J=16,3Hz),8,39(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z):485(M+H)⁺.

Bảng 32

8	X-11 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,92(3H,s), 2,76(2H,t,J=6,7Hz),3,37(2H,t,J=6,7Hz),4,62(2H,d,J=6,7Hz),5,13(2H,d,J=6,7Hz),6,53(1H,s),6,81(1H,s),7,31(2H,s),7,37(1H,t,J=7,9Hz),7,50(1H,d,J=7,9Hz),8,11(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):557(M+H) ⁺ .
9	X-11 E-11	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,78(3H,s), 4,52(2H,d,J=6,0Hz),5,01(2H,d,J=6,0Hz),6,81(1H,d,J=15,7Hz),7,13(1H,d,J=4,2Hz),7,54(2H,s),7,58(1H,d,J=4,8Hz),7,78(1H,d,J=15,7Hz),7,90(1H,d,J=4,2Hz),8,25(1H,d,J=4,8Hz),12,86(1H,b rs). MS(m/z):532(M+H) ⁺ .

[Ví dụ 10] Axit (2E)-3-(3-metyl-1-{[5-(1-metylcyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 68]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-(1-metylcyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,123g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (0,109g) thu được trong ví dụ tham khảo X-14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 (3H, s), 1,92-2,01 (1H, m), 2,14-2,30 (3H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 7,44 (2H, s).

MS (m/z): 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(3-methyl-1-{[5-(1-methylxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,103g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (0,123g) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (0,054g) thu được trong ví dụ tham khảo E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,88-2,22 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,56-2,63 (2H, m), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,29-7,33 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 3] Axit (2E)-3-(3-methyl-1-{[5-(1-methylxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

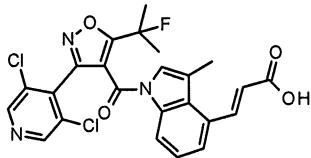
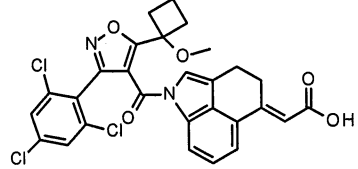
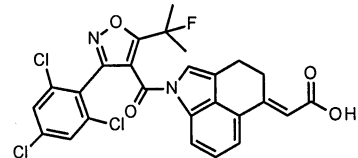
Dung dịch chứa hợp chất (0,100g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và etyl axetat và nước được bổ sung vào phần cặn thu được, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,072g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68 (3H, s), 1,88-2,17 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,56-2,64 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,32 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

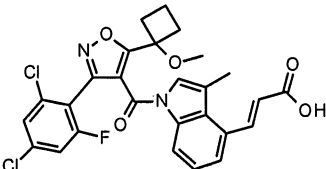
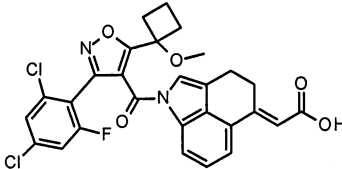
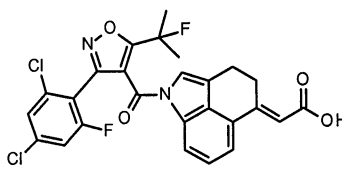
MS (m/z): 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 1 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

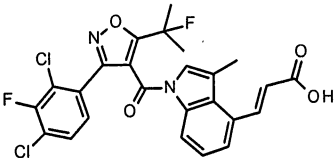
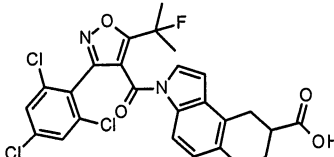
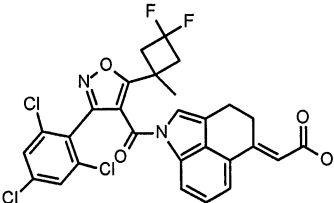
Bảng 33

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
11	X-21 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(3,5-diclopyridin-4-yl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,90(6H,d,J=21,8Hz), 2,41(3H,d,J=1,2 Hz), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,98(1H,s), 7,35(1H,t,J=7,9Hz), 7,57(1H,d,J=7,9Hz), 8,42-8,53(4H,m). MS(m/z): 502(M+H) ⁺ .
12	X-15 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,97-2,08(2H,m), 2,41-2,48(2H,m), 2,65-2,72(2H,m), 2,87(2H,t,J=6,7Hz), 3,15(3H,s), 3,43(2H,t,J=6,7Hz), 6,52(1H,s), 6,91(1H,s), 7,35(1H,t,J=7,9Hz), 7,38(2H,s), 7,50(1H,d,J=7,9Hz), 8,18(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 571(M+H) ⁺ .
13	X-20 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,87(6H,d,J=21,8Hz), 2,87(2H,t,J=6,3Hz), 3,42(2H,t,J=6,3Hz), 6,53(1H,s), 6,95(1H,s), 7,33-7,39(3H,m), 7,51(1H,d,J=7,3Hz), 8,19(1H,d,J=7,3Hz). MS(m/z): 547(M+H) ⁺ .

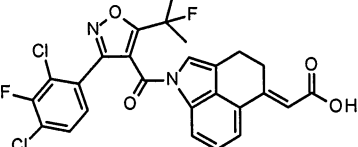
Bảng 34

14	X-16 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(1-metoxycyclobutyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,98-2,06(2H,m), 2,41-2,50(2H,m), 2,42(3H,s), 2,61-2,72(2H,m), 3,13(3H,s), 6,46(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,94(1H,s), 7,09(1H,dd, $J=8,5,1,8\text{Hz}$), 7,26-7,28(1H,m), 7,34(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,58(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,43(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,50(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 543($M+H$)$^+$.
15	X-16 E-17	Axit (2E)-[1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(1-metoxycyclobutyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,98-2,05(2H,m), 2,41-2,49(2H,m), 2,64-2,72(2H,m), 2,87(2H,t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,15(3H,s), 3,43(2H,t, $J=7,0\text{Hz}$), 6,53(1H,s), 6,87(1H,s), 7,08(1H,dd, $J=9,1,1,8\text{Hz}$), 7,25-7,27(1H,m), 7,35(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,51(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,14(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$). MS(m/z): 555($M+H$)$^+$.
16	X-23 E-17	Axit (2E)-[1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,87(6H,d, $J=21,2\text{Hz}$), 2,81-2,90(2H,m), 3,37-3,46(2H,m), 6,53(1H,s), 6,89(1H,s), 7,02-7,08(1H,m), 7,32-7,39(1H,m), 7,48-7,53(1H,m), 8,13(1H,brs). MS(m/z): 529($M-H$)$^-$.

Bảng 35

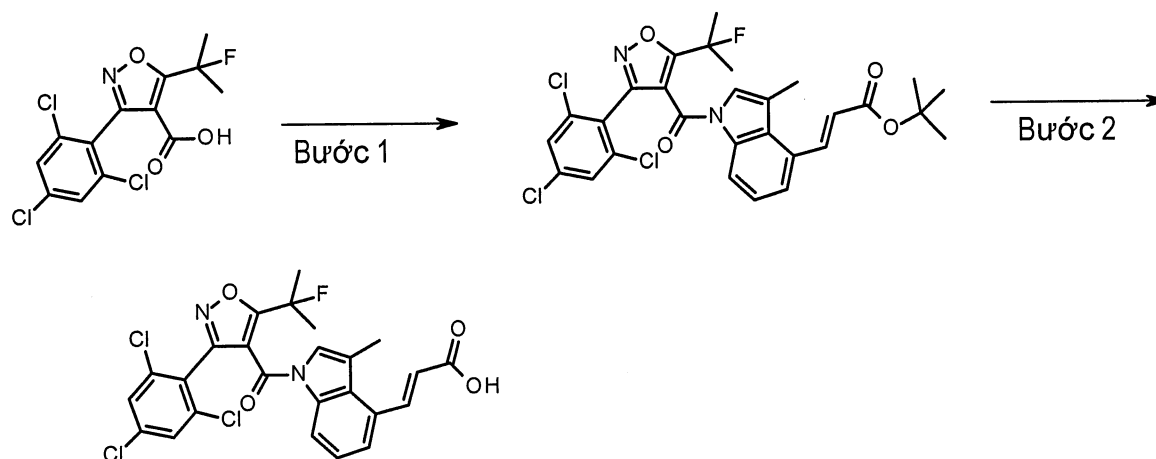
17	X-48 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,86(6H,d,J=21,2Hz), 2,42(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,95(1H,s), 7,23-7,28(1H,m), 7,33-7,39(2H,m), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,37-8,44(1H,m), 8,48(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 519(M+H)$^+$.
18	X-20 E-20	Axit 3-{[5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-6,7,8,9-tetrahydro-3H-Benzo[e]indol-8-carboxylic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,85(6H,d,J=21,8Hz), 1,85-2,00(1H,m), 2,27-2,35(1H,m), 2,83-3,03(3H,m), 3,11(1H,dd,J=16,9,10,3Hz), 3,24(1H,dd,J=16,6,5,7Hz), 6,57(1H,d,J=4,2Hz), 7,08(1H,d,J=8,5Hz), 7,17(1H,d,J=4,2Hz), 7,35(2H,s), 8,13(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 549(M+H)$^+$.
19	X-51 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(3,3-Diflo-1-metylxcyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,76(3H,s), 2,73-2,82(4H,m), 3,17-3,28(2H,m), 3,38(2H,t,J=6,7Hz), 6,53(1H,s), 6,83(1H,s), 7,31(2H,s), 7,38(1H,t,J=7,9Hz), 7,51(1H,d,J=7,9Hz), 8,14(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 591(M+H)$^+$.

Bảng 36

20	X-48 E-17	Axit (2E)-[1-{[3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,86(6H,d,J=21,3Hz), 2,81-2,97(2H,m), 3,43(2H,t,J=6,7Hz), 6,53(1H,s), 6,82-6,98(1H,m), 7,25-7,31(1H,m), 7,32-7,42(2H,m), 7,51(1H,d,J=7,9Hz), 8,04-8,33(1H,brm). MS(m/z): 531(M+H) ⁺ .
----	--------------	---	--

[Ví dụ 21] Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 69]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (200mg) thu được trong ví dụ tham khảo X-20 và N,N-dimetylformamit (10μl) trong diclometan (6ml) được bổ sung oxalyl clorua (216mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được axit clorua.

Dung dịch chứa hợp chất (218mg) thu được trong ví dụ tham khảo E-8, N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,19ml), và 4-dimetylaminopyridin (7,0mg) trong diclometan (3ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit clorua trong diclometan (3ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa n-hexan, etyl axetat,

và nước và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (171mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,88 (6H, d, $J = 21,8$ Hz), 2,41 (3H, s), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,98 (1H, s), 7,31 (1H, dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz), 7,35 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (m/z): 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

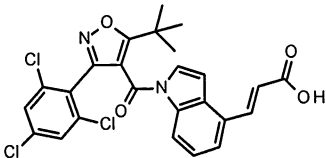
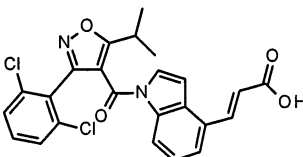
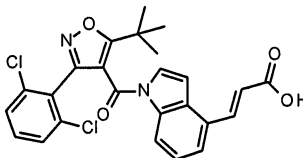
Hợp chất nêu ở đề mục này (110mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (170mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88 (6H, d, $J = 21,8$ Hz), 2,42 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,35 (3H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,48 (2H, dd, $J = 13,0, 6,5$ Hz).

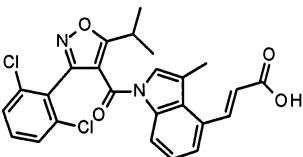
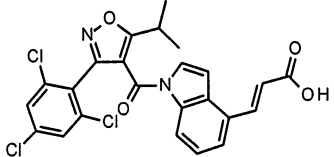
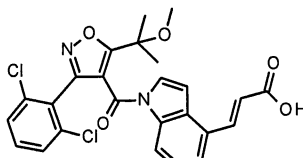
MS (m/z): 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 21 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

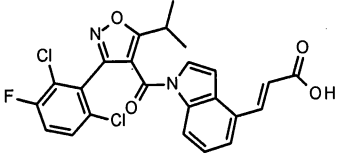
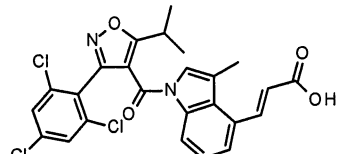
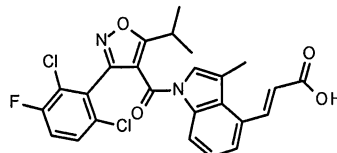
Bảng 37

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
22	X-5 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,44(9H,s), 6,56(1H,d,J=16,3Hz), 6,83(1H,d,J=4,2Hz), 7,30(1H,d,J=3,6Hz), 7,32(2H,s), 7,39(1H,t,J=7,9Hz), 7,59(1H,d,J=7,3Hz), 8,08(1H,d,J=15,7Hz), 8,45(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 517(M+H) ⁺ .
23	X-1 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,34(6H,d,J=6,7Hz), 3,29-3,36(1H,m), 6,63(1H,d,J=16,3Hz), 7,04(1H,d,J=3,6Hz), 7,38(1H,t,J=7,9Hz), 7,47-7,52(1H,m), 7,55-7,60(3H,m), 7,73(1H,d,J=7,9Hz), 7,88(1H,d,J=15,7Hz), 8,21(1H,d,J=8,5Hz), 12,55(1H,brs).
24	X-4 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,37(9H,s), 6,62(1H,d,J=16,3Hz), 7,05(1H,d,J=3,6Hz), 7,37-7,54(5H,m), 7,74(1H,d,J=7,3Hz), 7,87(1H,d,J=16,3Hz), 8,25(1H,d,J=7,9Hz), 12,51(1H,brs).

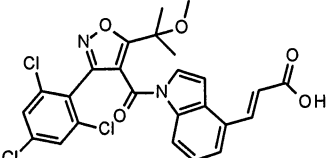
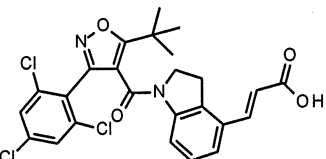
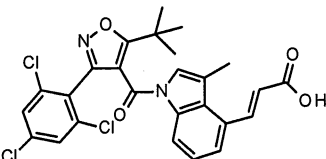
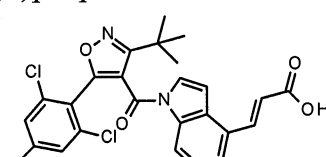
Bảng 38

25	X-1 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$:1,35(6H,d,J=6,6Hz),2,32(3H,d,J=1,2Hz),3,35(1H,m),6,50(1H,d,J=15,7Hz),7,34-7,38(2H,m),7,48(1H,m),7,56(2H,m),7,69(1H,d,J=7,9Hz),8,23(2H,dd,J=11,8,3,9Hz),12,49(1H,s).MS(m/z):483(M+H)$^+$.
26	X-2 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(Propan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$:1,44(6H,d,J=7,3Hz),3,29-3,41(1H,m),6,57(1H,d,J=16,3Hz),6,82(1H,d,J=4,2Hz),7,28(1H,d,J=4,2Hz),7,35(2H,s),7,40(1H,t,J=7,9Hz),7,59(1H,d,J=7,3Hz),8,09(1H,d,J=16,3Hz),8,38(1H,d,J=8,5Hz).MS(m/z):503(M+H)$^+$.
27	X-18 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-metoxypentan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$:1,67(6H,s),3,09(3H,s),6,56(1H,d,J=15,7Hz),6,82(1H,d,J=3,6Hz),7,24-7,40(5H,m),7,57(1H,d,J=7,9Hz),8,08(1H,d,J=15,7Hz),8,47(1H,d,J=8,5Hz).MS(m/z):499(M+H)$^+$.

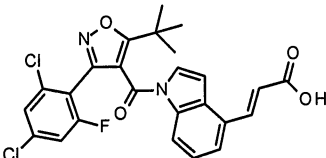
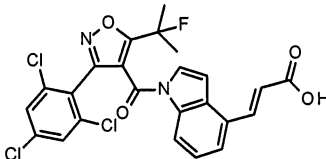
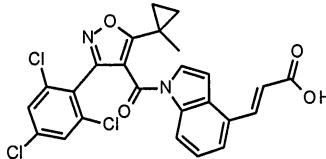
Bảng 39

28	X-3 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclo-3-flophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,45(3H,d,J=7,0Hz), 1,46(3H,d,J=7,0Hz), 3,31-3,43(1H,m), 6,56(1H,d,J=16,0Hz), 6,81(1H,d,J=3,9Hz), 7,14(1H,t,J=8,6Hz), 7,25-7,31(2H,m), 7,39(1H,t,J=8,0Hz), 7,59(1H,d,J=7,4Hz), 8,08(1H,d,J=16,0Hz), 8,38(1H,d,J=8,2Hz). MS(m/z): 487(M+H)⁺.
29	X-2 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(Propan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,44(6H,d,J=7,3Hz), 2,39(3H,s), 3,32-3,44(1H,m), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,99(1H,s), 7,34(2H,s), 7,36(1H,t,J=7,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,40(1H,d,J=7,9Hz), 8,47(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 517(M+H)⁺.
30	X-3 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclo-3-flophenyl)-5-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,45(6H,d,J=6,7Hz), 2,36(3H,s), 3,34-3,47(1H,m), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,99(1H,s), 7,12(1H,t,J=8,5Hz), 7,21-7,31(1H,m), 7,35(1H,t,J=7,9Hz), 7,56(1H,d,J=7,9Hz), 8,39(1H,d,J=7,3Hz), 8,45(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 501(M+H)⁺.

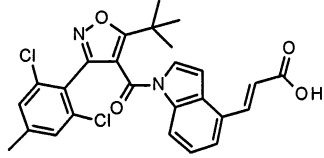
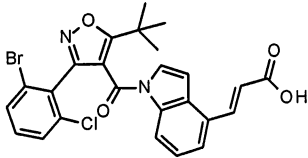
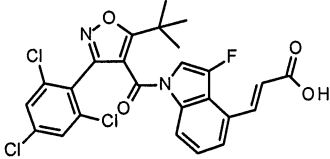
Bảng 40

31	X-68 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-metoxypentan-2-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,66(6H,s), 3,07(3H,s),6,57(1H,d,J=16,3Hz),6,84(1H,d,J=3,6Hz),7,30-7,41(4H,m),7,58(1H,d,J=7,9Hz),8,10(1H,d,J=16,3Hz),8,47(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):533(M+H) ⁺ .
32	X-5 E-12	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,47(9H,s), 3,03-3,29(2H,brm),3,87-4,11(2H,brm),6,39(1H,d,J=15,7Hz),7,21-7,35(3H,m),7,40(1H,s),7,74(1H,d,J=15,7Hz),8,15-8,25(1H,m). MS(m/z):519(M+H) ⁺ .
33	X-5 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,45(9H,s), 2,39(3H,s),6,45(1H,d,J=15,7Hz),7,00(1H,s),7,28-7,33(2H,m),7,36(1H,t,J=7,9Hz),7,57(1H,d,J=7,3Hz),8,46(1H,d,J=15,7Hz),8,46(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):531(M+H) ⁺ .
34	X-75 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(tert-butyl)-5-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1,47(9H,s), 6,55(1H,d,J=16,3Hz),6,76(1H,d,J=3,6Hz),7,25-7,29(1H,m),7,29-7,35(2H,m),7,41(1H,t,J=7,9Hz),7,59(1H,d,J=7,9Hz),8,06(1H,d,J=16,3Hz),8,51(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):517(M+H) ⁺ .

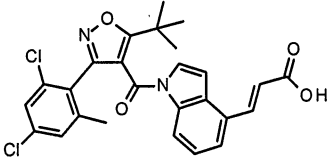
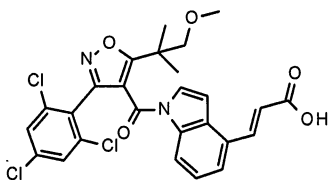
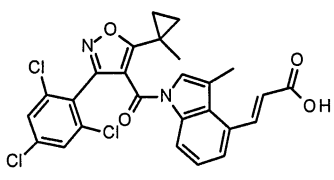
Bảng 41

35	X-6 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,45(9H,s), 6,56(1H,d,J=16,3Hz), 6,81(1H,d,J=3,6Hz), 7,01(1H,dd d,J=8,9,2,0,1,0Hz), 7,20-7,21(2H,m), 7,40(1H,dd,J=8,2,4,1Hz), 7,59(1H,d,J=7,3 Hz), 8,08(1H,d,J=16,3Hz), 8,42(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 501(M+H)$^+$.
36	X-20 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,88(6H,d,J=21,8Hz), 6,57(1H,d,J=16,3 Hz), 6,86(1H,d,J=3,6Hz), 7,32(1H,d,J=4,2Hz), 7,38-7,40(3H,m), 7,59(1H,d,J=7,3Hz), 8,10(1H,d,J=15,7Hz), 8,45(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 519(M-H)$^-$.
37	X-17 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metylxclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 0,92-0,96(2H,m), 1,30(3H,s), 1,44(2H,dd,J=6,7,3,3Hz), 6,59(1H,d,J=16,3Hz), 6,90(1H,d,J=3,6Hz), 7,36-7,42(3H,m), 7,61(1H,d,J=7,9Hz), 8,13(1H,d,J=15,7Hz), 8,44(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 513(M-H)$^-$.

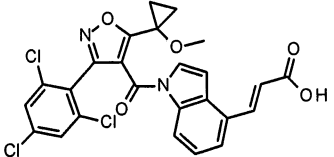
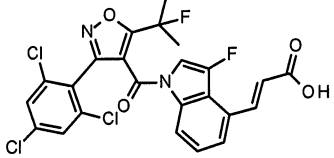
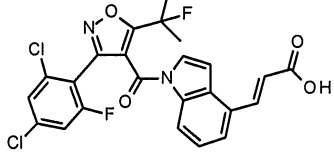
Bảng 42

38	X-7 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,44(9H,s), 2,26(3H,s), 6,55(1H,d,J=16,3Hz), 6,79(1H,d,J=4,2Hz), 7,10(2H,s), 7,34(1H,d,J=4,2Hz), 7,38(1H,dd,J=8,2,4,1Hz), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,08(1H,d,J=15,7Hz), 8,47(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 497(M+H)$^+$.
39	X-8 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2-brom-6-clophenyl)-5-(tert-butyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,45(9H,s), 6,55(1H,d,J=16,3Hz), 6,80(1H,d,J=3,6Hz), 7,15(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,30-7,41(3H,m), 7,48(1H,d,J=8,5Hz), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,08(1H,d,J=16,3Hz), 8,46(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 527(M+H)$^+$.
40	X-5 E-3	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-flu-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,45(9H,s), 6,56(1H,dd,J=16,0,2,1Hz), 7,10(1H,d,J=2,4Hz), 7,35(2H,brs), 7,44(1H,dd,J=8,2,4,1Hz), 7,67(1H,d,J=7,9Hz), 8,32(1H,t,J=16,3Hz), 8,46(1H,dd,J=8,5,1,8Hz). MS(m/z): 535(M+H)$^+$.

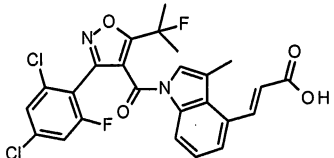
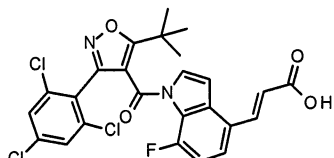
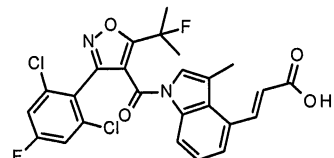
Bảng 43

41	X-9 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4-diclo-6-metylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,40(9H,s), 2,28(3H,s), 6,56(1H,d,J=16,3Hz), 6,84-6,88(1H,brm), 7,17(2H,d,J=24,2Hz), 7,28-7,42(2H,m), 7,59(1H,d,J=7,3Hz), 8,09(1H,d,J=15,7Hz), 8,43(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 497(M+H)$^+$.
42	X-36 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxi-2-metylpropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,46(6H,s), 3,01(3H,s), 3,40-3,58(2H,brm), 6,55(1H,d,J=16,3Hz), 6,77(1H,d,J=3,6Hz), 7,29(2H,s), 7,33-7,39(2H,m), 7,57(1H,d,J=7,3Hz), 8,07(1H,d,J=16,3Hz), 8,45(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 547(M+H)$^+$.
43	X-17 E-8	Axit (2E)-3-(3-metyl-1-{[5-(1-metylxcyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 0,92-0,97(2H,m), 1,33(3H,s), 1,42-1,46(2H,m), 2,45(3H,s), 6,47(1H,d,J=15,7Hz), 7,10(1H,s), 7,35-7,37(3H,m), 7,59(1H,d,J=7,3Hz), 8,44(1H,d,J=8,5Hz), 8,51(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 527(M-H)$^-$.

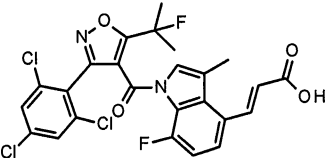
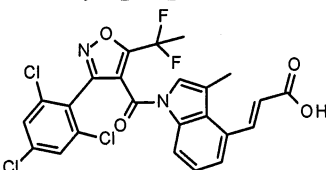
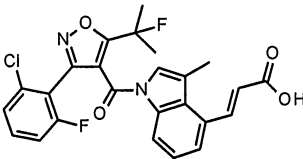
Bảng 44

44	X-35 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,38(2H, dd, $J=8,2,5,7\text{Hz}$), 1,53(2H, dd, $J=7,9,5,4\text{Hz}$), 3,19(3H, s), 6,57(1H, d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,91(1H, d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,36(1H, dd, $J=8,2,4,1\text{Hz}$), 7,41(2H, s), 7,45(1H, d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,58(1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,11(1H, d, $J=16,3\text{Hz}$), 8,43(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$). MS(m/z): 529(M-H)$^-$.
45	X-20 E-3	Axit (2E)-3-(3-flo-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,88(6H, d, $J=21,8\text{Hz}$), 6,55(1H, dd, $J=16,0,2,1\text{Hz}$), 7,11(1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 7,39(2H, s), 7,42(1H, dd, $J=8,2,4,1\text{Hz}$), 7,66(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,32(1H, d, $J=15,7\text{Hz}$), 8,45(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$). MS(m/z): 537(M-H)$^-$.
46	X-23 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,88(6H, d, $J=21,8\text{Hz}$), 6,57(1H, d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,85(1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 7,07(1H, dd, $J=9,1,1,8\text{Hz}$), 7,25(1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 7,39(1H, d, $J=8,2,4,1\text{Hz}$), 7,60(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,11(1H, d, $J=15,7\text{Hz}$), 8,43(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$). MS(m/z): 503(M-H)$^-$.

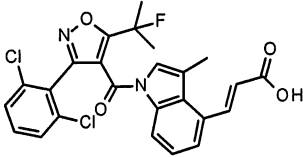
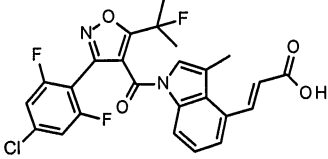
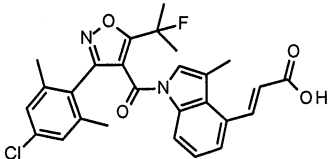
Bảng 45

47	X-23 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,88(6H,d,J=21,8Hz), 2,41(3H,s), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,95(1H,s), 7,06(1H,dd,J=8,8,2,1Hz), 7,25-7,27(1H,m), 7,36(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,44(1H,d,J=8,5Hz), 8,50(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 517(M-H)⁻.
48	X-5 E-9	Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carbonyl]-7-floindol-4-yl}prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,54(9H,s), 6,47(1H,d,J=15,7Hz), 6,75-6,77(1H,brm), 7,05(1H,dd,J=11,5,8,5Hz), 7,18(2H,s), 7,37(1H,d,J=3,6Hz), 7,50(1H,dd,J=8,5,4,2Hz), 7,98(1H,d,J=16,3Hz). MS(m/z): 533(M-H)⁻.
49	X-26 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclo-4-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,88(6H,d,J=21,2Hz), 2,41(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 7,02(1H,s), 7,11(2H,d,J=7,9Hz), 7,35(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,43-8,52(2H,m). MS(m/z): 517(M-H)⁻.

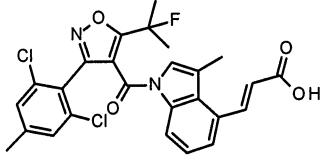
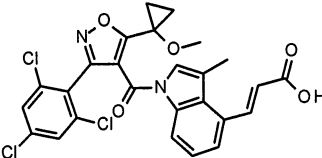
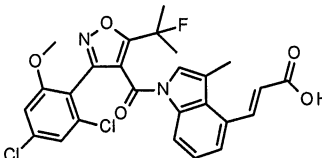
Bảng 46

50	X-20 E-14	Axit (2E)-3-(7-flo-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$:1,87(6H,d,J=22,4Hz), 2,34(3H,s),6,46(1H,d,J=15,7Hz),7,18(1H,dd,J=11,2,8,8Hz),7,54(1H,s),7,69(1H,d,J=8,5,4,2Hz),7,77(2H,s), 8,18(1H,d,J=15,7Hz),12,48(1H,s). MS(m/z):551(M-H)$^-$.
51	X-52 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1,1-Difloetyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$:2,16(3H,t,J=18,7Hz),2,43(3H,s),6,46(1H,d,J=15,7Hz),7,03(1H,s),7,35(1H,d,J=7,9Hz),7,39(2H,s),7,59(1H,d,J=7,9Hz),8,45(1H,d,J=7,9Hz),8,50(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z):539(M+H)$^+$.
52	X-27 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2-Clo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$:1,89(6H,d,J=21,8Hz),2,39(3H,s),6,44(1H,d,J=15,7Hz),6,95-7,03(2H,m),7,21(1H,d,J=8,5Hz),7,28-7,37(2H,m),7,56(1H,d,J=7,9Hz),8,43-8,51(2H,m). MS(m/z):485(M+H)$^+$.

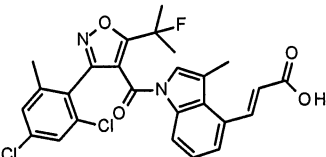
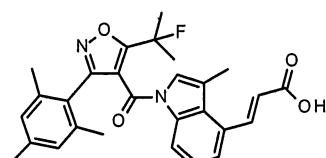
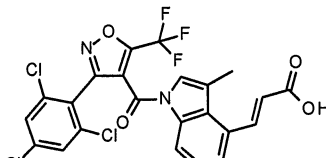
Bảng 47

53	X-19 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,89(6H,d,J=21,8Hz), 2,39(3H,s), 6,44(1H,d,J=15,7Hz), 7,06(1H,s), 7,23-7,37(4H,m), 7,56(1H,d,J=7,9Hz), 8,44-8,50(2H,m). MS(m/z): 501(M+H)$^+$.
54	X-28 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(4-Clo-2,6-diflophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,85(6H,d,J=21,8Hz), 2,43(3H,s), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,94-7,00(3H,m), 7,37(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,59(1H,d,J=7,3Hz), 8,40-8,45(1H,brm), 8,51(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 503(M+H)$^+$.
55	X-30 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(4-Clo-2,6-dimetylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,85(6H,d,J=21,2Hz), 2,20(6H,s), 2,43(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,90(1H,s), 7,03(2H,s), 7,34(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,57(1H,d,J=7,9Hz), 8,44(1H,d,J=8,5Hz), 8,49(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 493(M-H)$^-$.

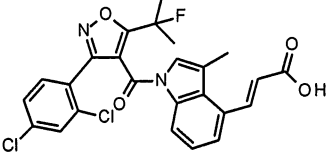
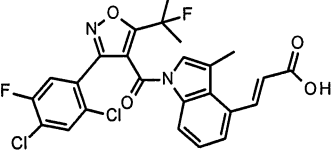
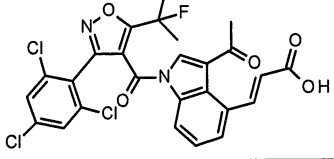
Bảng 48

56	X-24 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,88(6H,d,J=21,8Hz),2,28(3H,s),2,40(3H,s),6,44(1H,d,J=15,7Hz),7,06(1H,s),7,13(2H,s),7,34(1H,dd,J=7,9,3,9Hz),7,56(1H,d,J=7,3Hz),8,45-8,50(2H,m). MS(m/z):515(M+H)⁺.
57	X-35 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,37(2H,dd,J=7,9,5,4Hz),1,52(2H,dd,J=7,9,5,4Hz),2,47(3H,s),3,20(3H,s),6,46(1H,d,J=15,7Hz),7,16(1H,s),7,33(1H,dd,J=7,9,3,9Hz),7,40(2H,s),7,58(1H,d,J=7,3Hz),8,44(1H,d,J=7,9Hz),8,52(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z):545(M+H)⁺.
58	X-31 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-metoxyphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,88(6H,d,J=21,8Hz),2,39(3H,d,J=1,2Hz),3,58(3H,s),6,45(1H,d,J=15,7Hz),6,66(1H,d,J=1,8Hz),6,97(1H,s),7,08(1H,d,J=1,8Hz),7,34(1H,dd,J=7,9,3,9Hz),7,57(1H,d,J=7,9Hz),8,43-8,51(2H,m). MS(m/z):531(M+H)⁺.

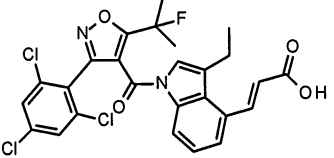
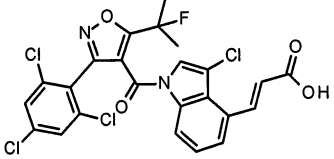
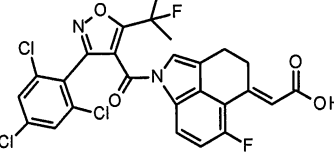
Bảng 49

59	X-25 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-metylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,79-1,92(6H,m), 2,30(3H,s), 2,43(3H,s), 6,45(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 7,04(1H,s), 7,17(1H,d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,23(1H,d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,34(1H,dd, $J=8,2,4,1\text{Hz}$), 7,57(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,44(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,50(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 513(M-H)$^-$.
60	X-29 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(2-Flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,85(6H,d, $J=21,8\text{Hz}$), 2,19(6H,s), 2,22(3H,s), 2,42(3H,s), 6,44(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,83(2H,s), 6,92(1H,s), 7,29-7,35(1H,m), 7,56(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,43-8,52(2H,m). MS(m/z): 475(M+H)$^+$.
61	X-53 E-8	Axit (2E)-3-(3-metyl-1-{[3-(2,4,6-triclophenyl)-5-(triflometyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,43(3H,s), 6,47(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,93(1H,s), 7,36-7,42(3H,m), 7,61(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,44(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,48(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 540(M-H)$^-$.

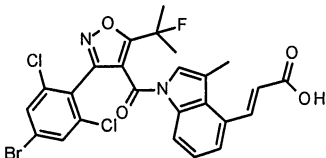
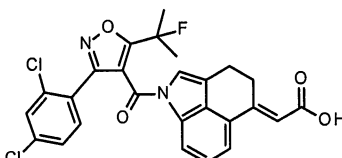
Bảng 50

62	X-22 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,86(6H,d,J=21,2Hz), 2,40(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,95(1H,s), 7,24-7,45(5H,m), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,40-8,52(2H,m). MS(m/z): 501(M+H)$^+$.
63	X-32 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,86(3H,d,J=21,8Hz), 2,42(3H,s), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,96(1H,s), 7,34-7,38(2H,m), 7,44(1H,d,J=7,1Hz), 7,59(1H,d,J=7,9Hz), 8,40-8,51(2H,m). MS(m/z): 517(M-H)$^-$.
64	X-20 E-15	Axit (2E)-3-(3-Axetyl-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,91(6H,d,J=21,8Hz), 2,53(3H,s), 6,33(1H,dd,J=15,7,1,2Hz), 7,38(1H,s), 7,45(1H,t,J=7,9Hz), 7,64(1H,d,J=7,3Hz), 7,86(1H,s), 8,45(1H,d,J=8,5Hz), 8,97(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 561(M-H)$^-$.

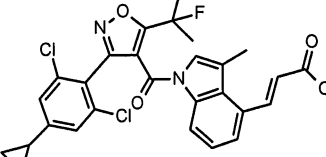
Bảng 51

65	X-20 E-16	Axit (2E)-3-(3-Etyl-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,27(3H,t,J=7,3Hz), 1,88(6H,d,J=21,8Hz), 2,86(2H,q,J=7,3Hz), 6,44(1H,d,J=15,7Hz), 7,00(1H,s), 7,33-7,38(3H,m), 7,57(1H,d,J=7,3Hz), 8,43-8,49(2H,m). MS(m/z): 547(M-H)$^-$.
66	X-20 E-4	Axit (2E)-3-(3-Clo-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,89(6H,d,J=21,8Hz), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 7,29(1H,s), 7,38(2H,s), 7,42(1H,t,J=8,2Hz), 7,63(1H,d,J=7,9Hz), 8,47(1H,d,J=8,5Hz), 8,94(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 553(M-H)$^-$.
67	X-20 E-19	Axit (2E)-[6-flo-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,88(6H,d,J=21,8Hz), 2,84(2H,t,J=6,3Hz), 3,34-3,45(2H,m), 6,80(1H,s), 6,97(1H,s), 7,08(1H,dd,J=12,1,8,5Hz), 7,37(2H,s), 8,13(1H,t,J=4,5Hz), 10,84(1H,brs).

Bảng 52

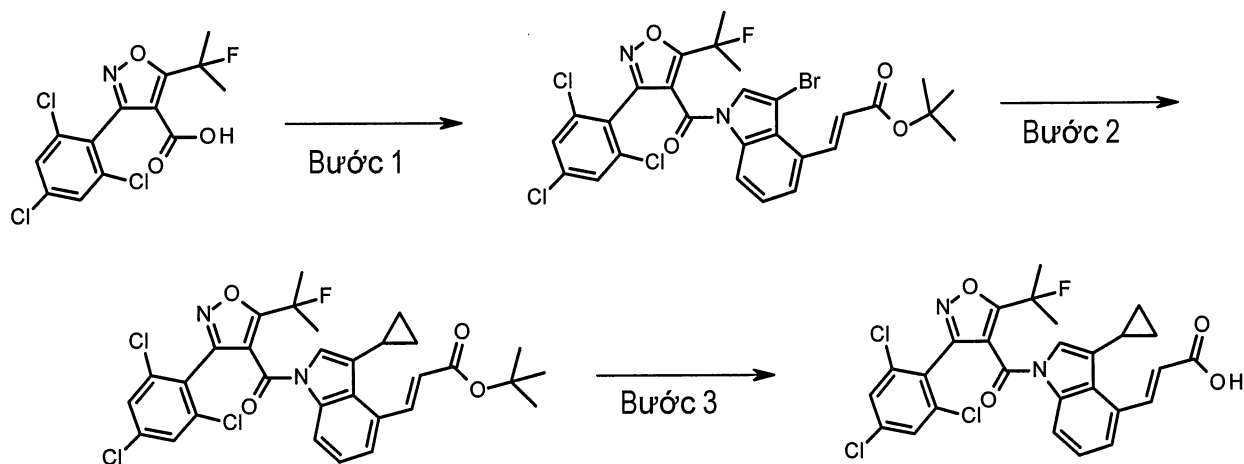
68	X-49 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(4-brom-2,6-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,88(6H,d,J=22,4Hz), 2,42(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 7,02(1H,s), 7,36(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,51(2H,s), 7,58(1H,d,J=6,7Hz), 8,43-8,52(2H,m). MS(m/z): 577(M-H) ⁻ .
69	X-22 E-17	Axit (2E)-[1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,86(6H,d,J=21,8Hz), 2,83-2,89(2H,m), 3,39-3,45(2H,m), 6,53(1H,s), 7,24-7,39(5H,m), 7,44(1H,d,J=7,9Hz), 7,51(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 513(M+H) ⁺ .

Bảng 53

70	X-74 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclo-4-xyclopropylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 0,67(2H,dt,J=5,8,4,5Hz), 1,02(2H,dt,J=7,4,5,5Hz), 1,76-1,83(1H,m), 1,88(6H,d,J=21,9Hz), 2,40(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,8Hz), 6,98(2H,s), 7,04(1H,s), 7,34(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,57(1H,d,J=7,9Hz), 8,46-8,51(2H,m). MS(m/z): 539(M-H) ⁻ .
----	-------------	---	---

[Ví dụ 71] Axit (2E)-3-(3-Xyclopropyl-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 70]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-(3-brom-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,27g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 21 bằng cách sử dụng hợp chất (2,08g) thu được trong ví dụ tham khảo X-20 và hợp chất (1,90g) thu được trong ví dụ tham khảo E-5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 1,89 (6H, d, $J = 21,8$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,29-7,41 (4H, m), 7,57 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(3-xyclopropyl-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất (1,50g) thu được ở bước 1 nêu trên, axit xyclopropylboronic (0,216g), trikali phosphat (1,45g), trixyclohexylphosphin (0,128g), và paladi axetat (51,3mg) được tạo huyền phù trong toluen (30ml) và nước (0,1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi được làm nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (863,9mg),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,54-0,59 (2H, m), 1,01 (2H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 1,54 (9H, s), 1,87 (6H, d, $J = 21,2$ Hz), 1,88-1,99 (0H, m), 6,38 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,87 (1H, s),

7,29-7,36 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,74 (1H, d, J = 15,7 Hz).

[Bước 3] Axit(2E)-3-(3-Xyclopropyl-1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

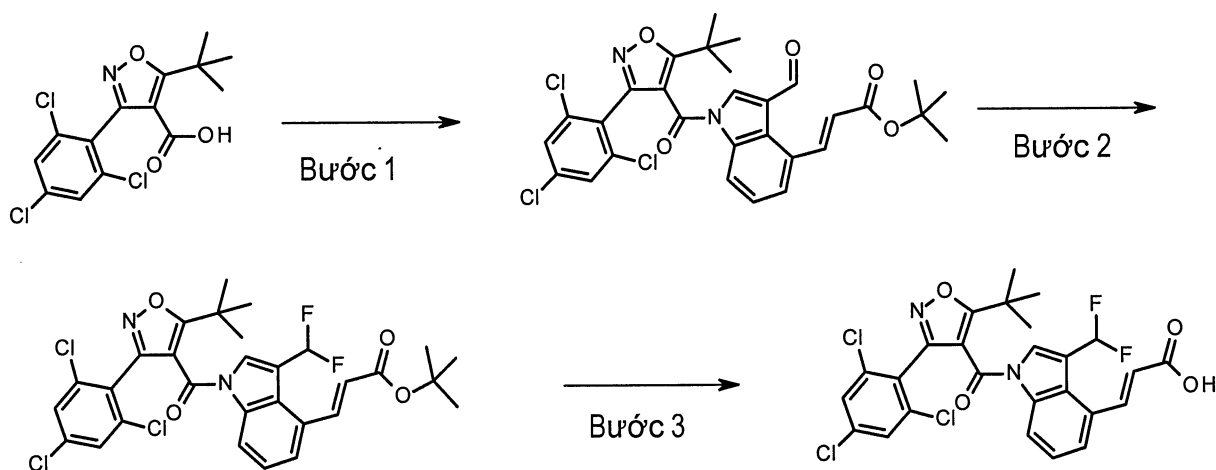
Hợp chất nêu ở đề mục này (547,0mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (863,9mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,55-0,60 (2H, m), 1,01-1,05 (2H, m), 1,87 (6H, d, J = 21,8 Hz), 1,88-1,97 (7H, m), 6,46 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,91 (1H, s), 7,33-7,38 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,97 (1H, d, J = 15,7 Hz).

MS (m/z): 559 (M-H)⁻.

[Ví dụ 72] Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-(diflometyl)-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 71]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-formyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,95g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 21 bằng cách sử dụng hợp chất (1,20g) thu được trong ví dụ tham khảo X-5 và hợp chất (0,93g) thu được trong ví dụ tham khảo E-6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 1,58 (9H, s), 6,37 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 7,27-7,28 (2H, m), 7,46 (1H, dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 9,96 (1H, s).

MS (m/z): 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-(diflometyl)-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (300mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong diclometan (5ml) được bổ sung diethylamino sulfur triflorit (0,36ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 4 giờ và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa etyl axetat và dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (282mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,55 (9H, s), 6,37 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 55,0$ Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

MS (m/z): 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 3] Axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-(diflometyl)-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

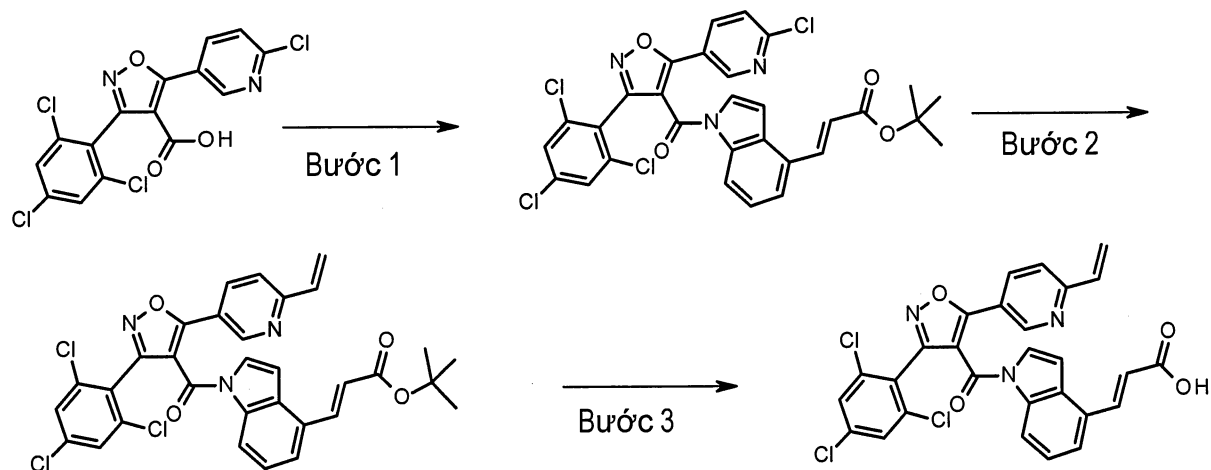
Hợp chất nêu ở đề mục này (93mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (280mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 6,47 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 55,0$ Hz), 7,30 (2H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 2,1, 1,1$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (m/z): 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ví dụ 73] Axit (2E)-3-(1-{[5-(6-Ethenylpyridin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 72]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(6-chloropyridin-3-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (518mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 21 bằng cách sử dụng hợp chất (464mg) thu được trong ví dụ tham khảo X-54 và hợp chất (0,31g) thu được trong ví dụ tham khảo E-1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 6,46 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,71-6,76 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,38-7,40 (4H, m), 7,56 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).
MS (m/z): 628 ($M+H$) $^+$.

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(6-ethenylpyridin-3-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Huyền phù chứa hợp chất (250mg) thu được ở bước 1 nêu trên, kali vinyl trifloborat (84mg), và N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,14ml) trong (propan-2-yl) alcohol (3ml) và nước (0,6ml) được bổ sung sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan, và hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 1 giờ sử dụng lò vi sóng. Sau khi làm lạnh, dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa etyl axetat và nước và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 5,61 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,30 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,79 (1H, dd, $J = 17,2, 10,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,37 (2H, dd, $J = 15,1, 7,9$ Hz), 7,41 (2H, s), 7,56 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,92 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

MS (m/z): 620 ($M+H$) $^+$.

[Bước 3] Axit (2E)-3-(1-{[5-(6-Etenylpyridin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

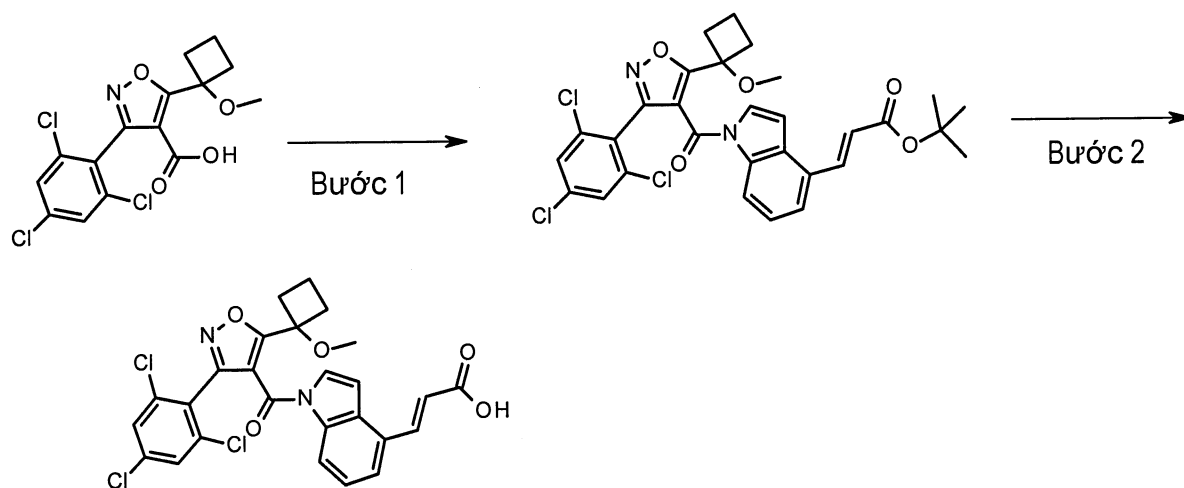
Hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (49mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,62 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,30 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,75-6,82 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,39-7,42 (4H, m), 7,60 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,99-8,02 (2H, m), 8,47 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,90 (1H, s).

MS (m/z): 564 ($M+H$) $^+$.

[Ví dụ 74] Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 73]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (316mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 21 bằng cách sử dụng hợp chất (0,316g) thu được trong ví dụ tham

khảo X-15 và hợp chất (0,204g) thu được trong ví dụ tham khảo E-1. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

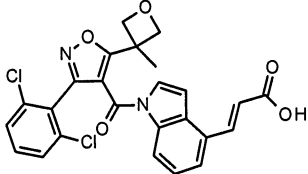
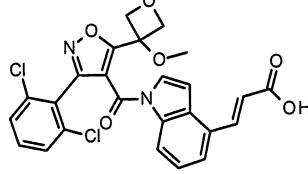
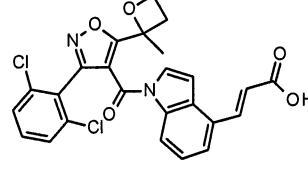
[Bước 2] Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,147g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (316mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

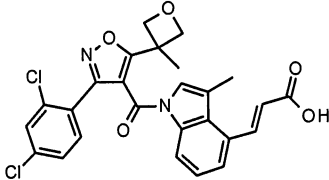
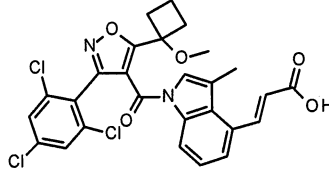
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,97-2,10 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 3,13 (3H, s), 6,57 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,35-7,39 (3H, m), 7,58 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 74 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

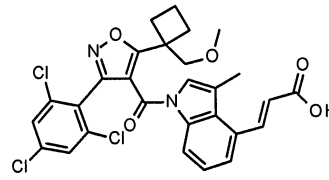
Bảng 54

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
75	X-10 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,95(3H,s), 4,64(2H,d,J=6,3Hz), 5,15(2H,d,J=6,3Hz), 6,52(1H,d,J=16,3Hz), 6,65(1H,d,J=4,1Hz), 7,18-7,30(4H,m), 7,38(1H,t,J=7,9Hz), 7,55(1H,d,J=7,7Hz), 8,01(1H,d,J=15,9Hz), 8,34(1H,d,J=8,2Hz). MS(m/z): 497(M+H) ⁺ .
76	X-67 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(3-metoxetoxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 3,28(3H,s), 4,90(2H,d,J=7,9Hz), 5,16(2H,d,J=7,9Hz), 6,55(1H,d,J=16,3Hz), 6,77(1H,d,J=3,6Hz), 7,19(1H,d,J=4,2Hz), 7,25-7,40(4H,m), 7,57(1H,d,J=7,9Hz), 8,06(1H,d,J=15,7Hz), 8,38(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 513(M+H) ⁺ .
77	X-72 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(2-metyloxetan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ: 1,94(3H,s), 2,78-2,89(1H,m), 3,09-3,18(1H,m), 4,45-4,56(2H,m), 6,54(1H,d,J=15,7Hz), 6,80(1H,d,J=4,2Hz), 7,24-7,39(5H,m), 7,55(1H,d,J=7,9Hz), 8,07(1H,d,J=15,7Hz), 8,46(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 497(M+H) ⁺ .

Bảng 55

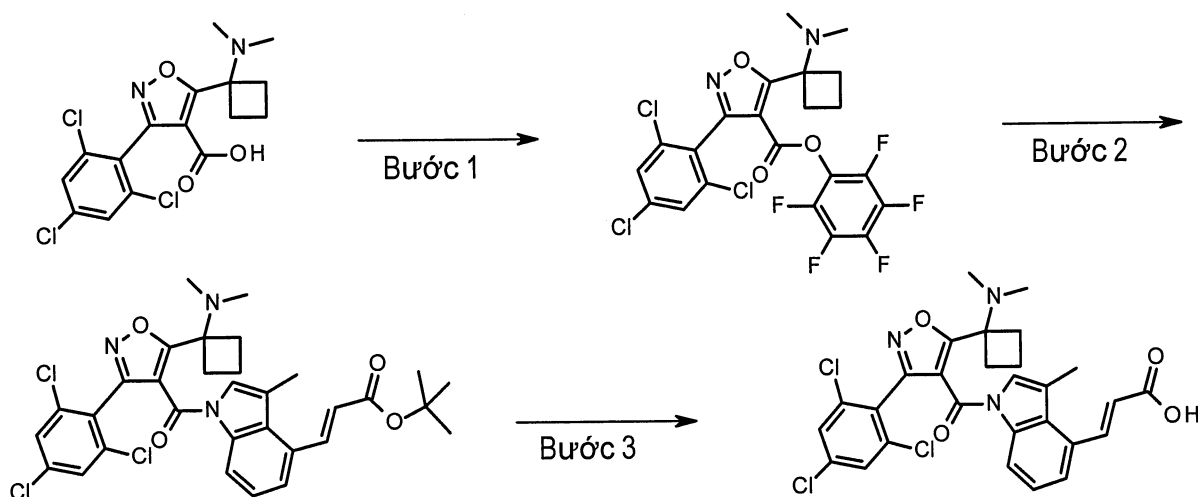
78	X-12 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(3-metyloxetan-3-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,91(3H,s), 2,26(3H,s), 4,59(2H,d,J=6,7 Hz), 5,10(2H,d,J=6,7 Hz), 6,45(1H,d,J=15,7 Hz), 6,71-6,73(1H,m), 7,27-7,31(2H,m), 7,37(1H,t,J=7,9 Hz), 7,47(1H,d,J=7,9 Hz), 7,58(1H,d,J=7,9 Hz), 8,34-8,37(1H,m), 8,42(1H,d,J=15,7 Hz). MS(m/z): 512(M+H)$^+$.
79	X-15 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-metoxycyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,99-2,09(2H,m), 2,41-2,50(2H,m), 2,42(3H,s), 2,66-2,73(2H,m), 3,14(3H,s), 6,45(1H,d,J=15,7 Hz), 6,99(1H,s), 7,34(1H,t,J=7,9 Hz), 7,38(2H,s), 7,58(1H,d,J=7,9 Hz), 8,45(1H,d,J=7,9 Hz), 8,51(1H,d,J=15,7 Hz). MS(m/z): 559(M+H)$^+$.

Bảng 56

80	X-34 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-[1-(Metoxymetyl)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,99-2,23(4H,m), 2,37(3H,s), 2,59-2,67(2H,m), 3,17(3H,s), 3,83(2H,s), 6,44(1H,d,J=15,7 Hz), 7,11(1H,s), 7,28-7,35(3H,m), 7,55(1H,d,J=7,3 Hz), 8,43(1H,d,J=8,5 Hz), 8,48(1H,d,J=15,7 Hz). MS(m/z): 573(M+H)$^+$.
----	-------------	---	---

[Ví dụ 81] Axit (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimetylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 74]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-[1-(dimethylamino)cyclobutyl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,061g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (0,050g) thu được trong ví dụ tham khảo X-60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,85-1,94 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,45-2,53 (2H, m), 2,74-2,82 (2H, m), 7,45 (2H, s).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimethylamino)cyclobutyl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,283g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (416mg) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (0,174g) thu được trong ví dụ tham khảo E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,83-1,95 (2H, m), 2,20 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,40-2,47 (2H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,27-7,33 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

[Bước 3] Axit(2E)-3-(1-{[5-[1-(dimethylamino)cyclobutyl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (0,283g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (3ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric 4N trong 1,4-dioxan (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch chứa axit

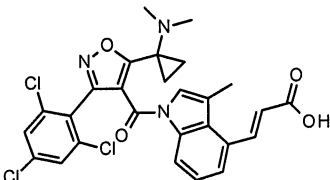
clohydric 4N trong 1,4-dioxan (3ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ nữa. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước và diclometan được bổ sung vào phần cạn thu được. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat). Phần rửa giải được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch hỗn hợp n-hexan/diethyl ete được bổ sung vào phần cạn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,161g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,84-1,97 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,40-2,48 (2H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 6,45 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,02 (1H, s), 7,31-7,36 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,42-8,47 (2H, m).

MS (m/z): 572 ($M+H$) $^+$.

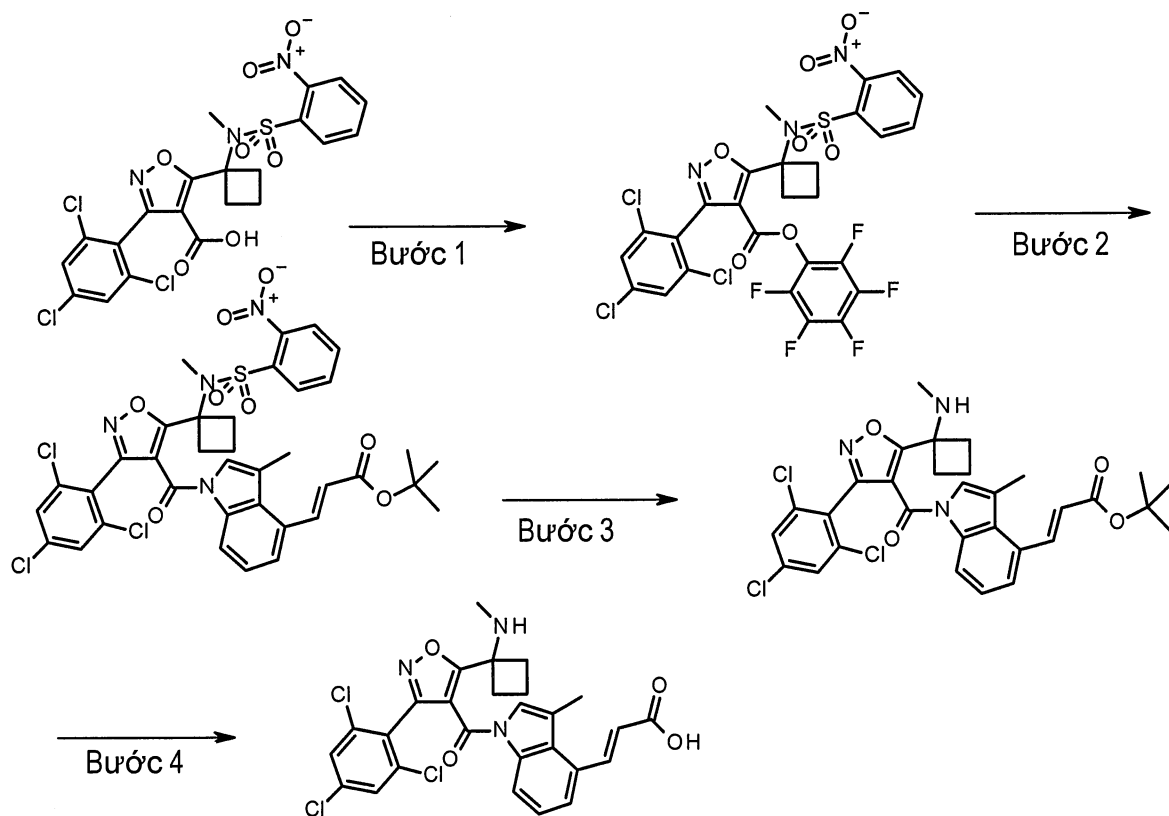
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 81 bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo số.

Bảng 57

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
82	X-66 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimethylamino)xyclopropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,19-1,30(4H,m), 2,26(6H,s), 2,39(3H,s), 6,45(1H,d, $J=15,7$ Hz), 7,01(1H,s), 7,33(2H,s), 7,35(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,57(1H, d, $J=7,9$ Hz), 8,44-8,50(2H,m). MS(m/z): 558($M+H$) $^+$.

[Ví dụ 83] Axit (2E)-3-(3-metyl-1-{[5-[1-(metylamino)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 75]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-(1-{metyl}[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,454g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo X-62.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,79-1,91 (1H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,86-3,01 (4H, m), 3,09 (3H, s), 7,46 (2H, s), 7,59-7,72 (3H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(3-metyl-1-{[5-(1-{metyl}[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}xyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,386g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (0,447g) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (0,158g) thu được trong ví dụ tham khảo E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 2,34 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,63-2,72 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,05 (3H, s), 6,35 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,26-7,32 (3H, m), 7,51 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,60-7,71 (3H, m), 7,96-7,99 (1H, m), 8,26 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 799 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 3] tert-butyl (2E)-3-[3-metyl-1-({5-[1-(metylamin)oxyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,376g) thu được ở bước 2 nêu trên trong axetonitril (10ml) được bổ sung 4-bromobenzenethiol (0,192g) và kali carbonat (0,281g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Etyl axetat và nước được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,244g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,97-2,28 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,60-2,67 (2H, m), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,29-7,33 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 4] Axit (2E)-3-[3-metyl-1-({5-[1-(metylamin)oxyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

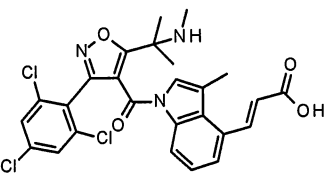
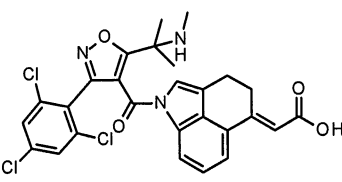
Hợp chất nêu ở đề mục này (0,085g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (0,100g) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,99-2,39 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,62-2,70 (2H, m), 6,43 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,31 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,37-8,43 (2H, m).

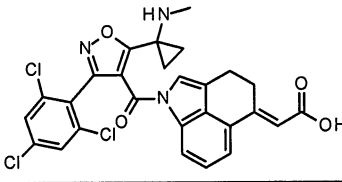
MS (ESI): 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 83 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

Bảng 58

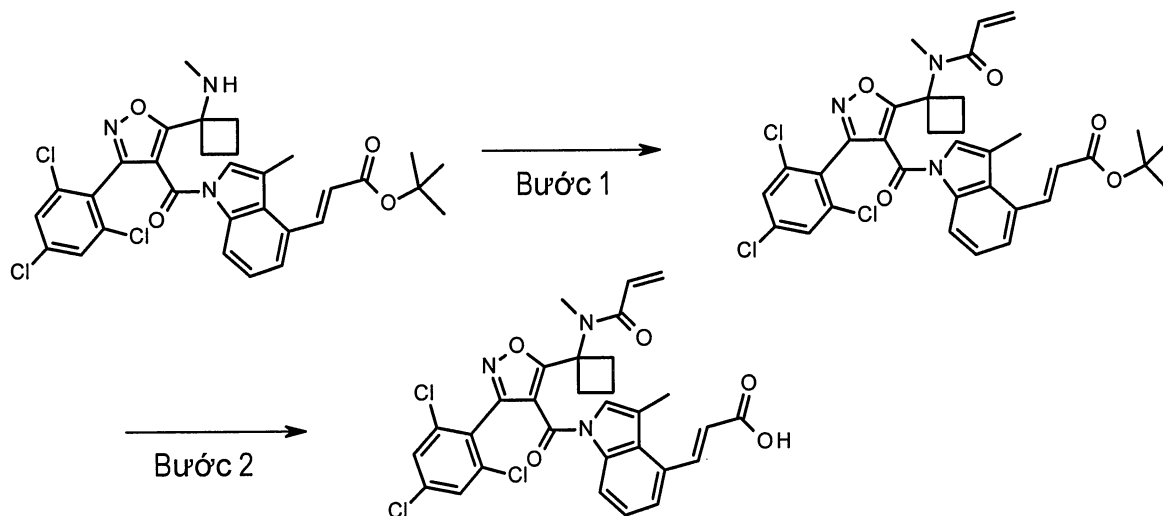
Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
84	X-63 E-8	Axit (2E)-3-[3-metyl-1-({5-[2-(metylamino)propan-2-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,45(6H,brs), 2,07(3H,s), 2,34(3H,s), 6,49(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 7,25(1H,s), 7,35(1H,t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,68(1H,d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,80(2H,s), 8,24(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 8,27(1H,d, $J=8,0\text{Hz}$). MS(m/z): 546(M+H) $^+$.
85	X-63 E-17	Axit (2E)-[1-({5-[2-(Metylamino)propan-2-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$: 1,60(6H,brs), 2,30(3H,s), 2,77(2H,t, $J=6,7\text{Hz}$), 3,31-3,39(2H,m), 6,50(1H,s), 6,88(1H,s), 7,29(2H,brs), 7,37(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,49(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,17(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$).

Bảng 59

86	X-64 E-17	Axit (2E)-[1-({5-[1-(Metylamino)xypropyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta$: 1,24-1,30(2H,m), 1,49-1,52(2H,m), 2,33(3H,s), 2,83(2H,t, $J=6,4\text{Hz}$), 3,40(2H,t, $J=6,4\text{Hz}$), 6,53(1H,s), 6,97(1H,s), 7,32(2H,s), 7,38(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,51(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,16(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$). MS(m/z): 556(M+H) $^+$.
----	--------------	--	--

[Ví dụ 87] Axit (2E)-3-(1-{[5-{1-[Acryloyl(metyl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 76]



[BƯỚC 1] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-{1-[acryloyl(metyl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,133g) thu được ở bước 3 của ví dụ 83 trong diclometan (3ml) được bổ sung trietylamin (0,090ml) và acryloyl clorua (0,035ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diclometan và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

MS(m/z):668(M+H)⁺.

[BƯỚC 2] Axit (2E)-3-(1-{[5-{1-[Acryloyl(metyl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

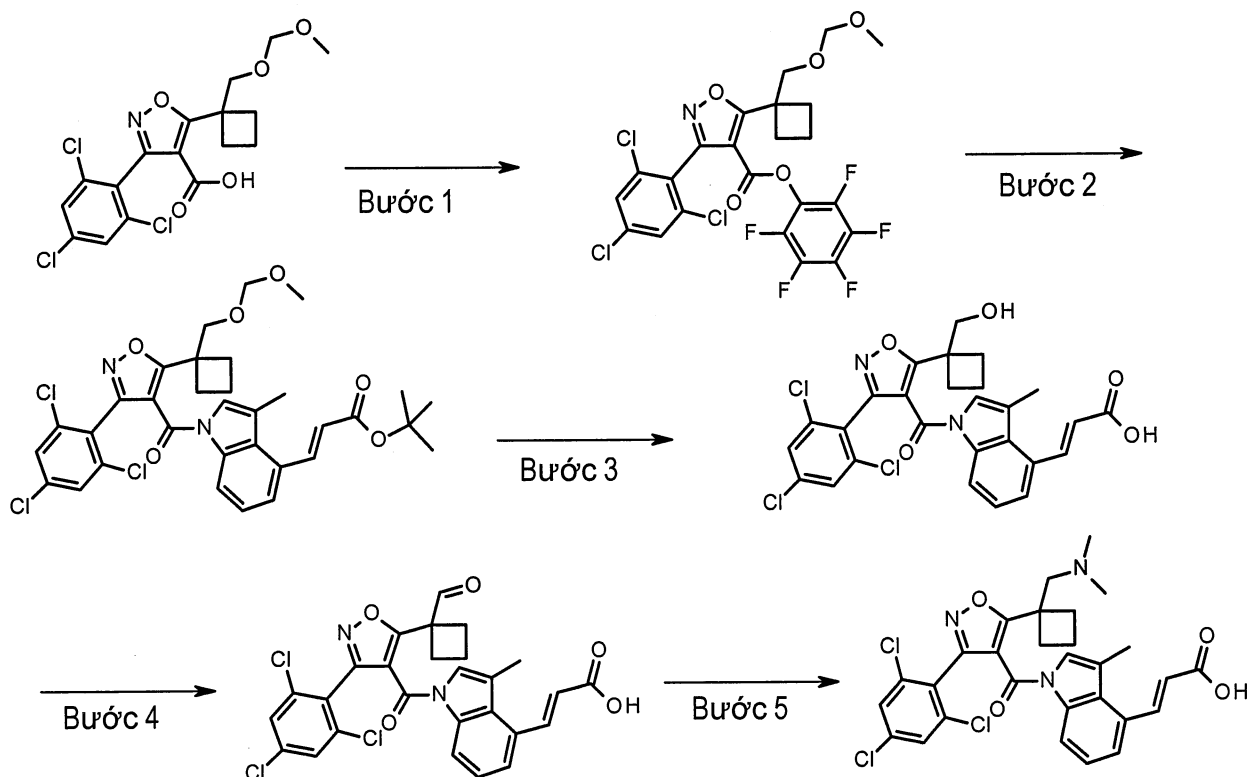
Hợp chất nêu ở đề mục này (0,112g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,94-2,02 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,53-3,09 (4H, m), 3,04 (3H, s), 5,32 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,83 (1H, d, J = 16,9 Hz), 6,16 (1H, dd, J = 16,9, 10,3 Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,26-7,32 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 15,7 Hz).

MS (m/z): 612 (M+H)⁺.

[Ví dụ 88] Axit (2E)-3-(1-{[5-{1-[(Dimethylamino)metyl]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 77]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-{1-[(metoxymetoxymetyl]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,34g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,04g) thu được trong ví dụ tham khảo X-33.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,98-2,11 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,41-2,48 (2H, m), 2,73-2,83 (2H, m), 3,24 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,44 (2H, s).

MS (m/z): 586 (M+H)⁺.

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-{1-[(metoxymetoxymetyl]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,00g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,34g) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (1,03g) thu được trong ví dụ tham khảo E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,95-2,24 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,59-2,66 (2H, m), 3,23 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,28-7,32 (1H, m), 7,31 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 659 ($M+H$) $^+$.

[Bước 3] Axit (2E)-3-[1-({5-[1-(Hydroxymethyl)cyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (1,47g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (10ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Axit trifloaxetic (1ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, axit trifloaxetic (2ml) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Diclometan và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,32g).

MS(m/z):559($M+H$) $^+$.

[Bước 4] Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Formylcyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (0,60g) thu được ở bước 3 nêu trên trong diclometan (5ml) được bổ sung axit Dess-Martin periodic (0,909g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri thiosulfat, và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và dietyl ete

và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,460g).

MS(m/z):557(M+H)⁺.

[Bước 5] Axit (2E)-3-(1-{[5-{1-[(Dimethylamino)metyl]xyclobutyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

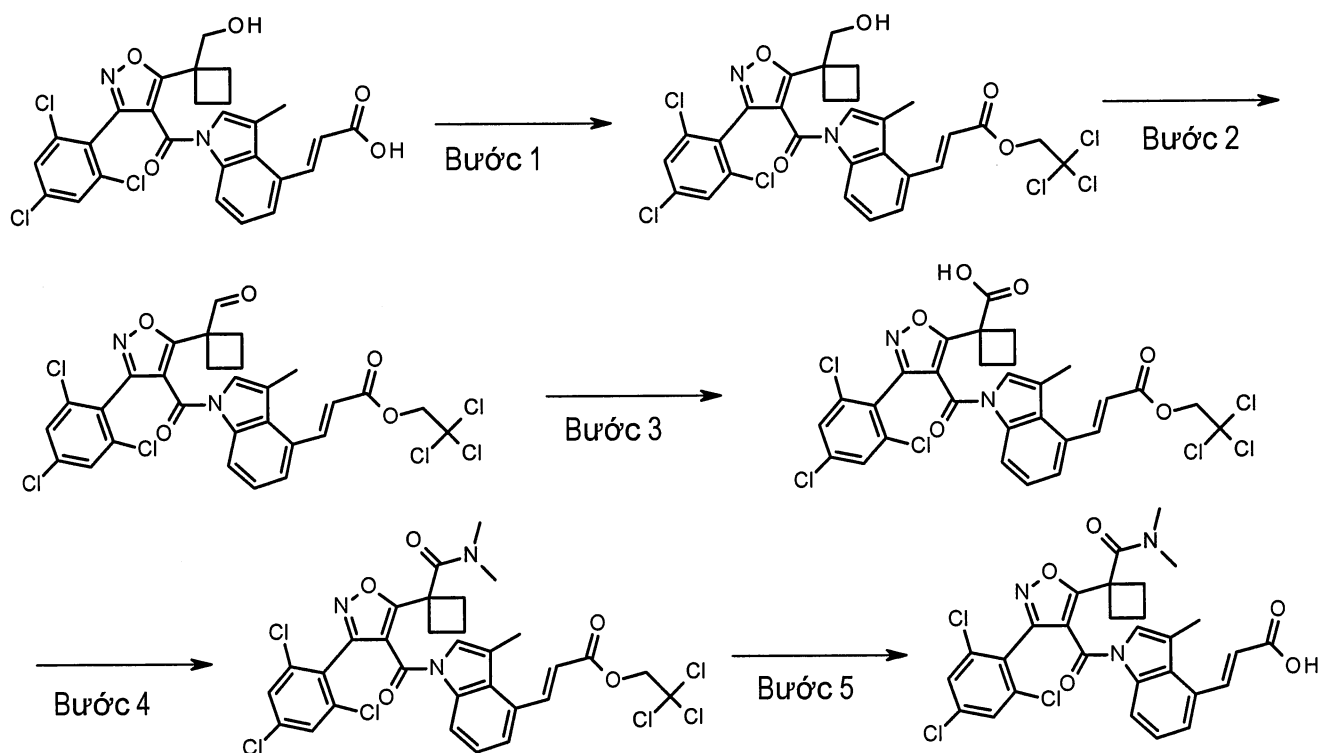
Huyền phù chứa hợp chất (0,160g) thu được ở bước 4 trước đó trong 1,2-dicloetan (3ml) được bổ sung dimethylamin (2,0mol dung dịch trong tetrahydrofuran, 0,57ml) và natri triaxetoxibohydua (0,304g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Diclometan và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) và sau đó được tinh chế bằng sắc ký điều chế lớp mỏng (etyl axetat). n-Hexan được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,028g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,01 (6H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 2,35 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 2,89 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,27 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,39-8,45 (2H, m).

MS (m/z): 586 (M+H)⁺.

[Ví dụ 89] Axit (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimethylcarbamoyl)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 78]



[Bước 1] 2,2,2-tricloetyl (2E)-3-[1-({5-[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,398g) thu được ở bước 3 của ví dụ 88 trong 2,2,2-tricloetanol (3,5ml) được bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (0,204g) và 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (0,035g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở 70°C trong 1,5 giờ. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,262g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,97-2,06 (1H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,32 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,51-2,59 (2H, m), 4,11 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,88 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,29 (2H, s), 7,36 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

MS (m/z): 689 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] 2,2,2-tricloetyl (2E)-3-(1-{[5-(1-formylxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,261g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ 88 bằng cách sử dụng hợp chất (0,262g) thu được ở bước 1 nêu trên.

MS(m/z):687(M+H)⁺.

[Bước 3] Axit 1-[4-({3-metyl-4-[(1E)-3-oxo-3-(2,2,2-tricloetoxy)prop-1-en-1-yl]indol-1-carbonyl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-5-yl)xyclobutancarboxylic

Hợp chất (0,261g) thu được ở bước 2 nêu trên được bổ sung tert-butanol (3ml), axetonitril (5ml), nước (1ml), natri dihydro phosphat dihydrat (0,065g), 2-metyl-2-buten (0,18ml), và natri clorit (0,077g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được axit hóa yếu bằng cách bổ sung axit clohydric 1N, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,198g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,99-2,38 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,73-2,79 (4H, m), 4,87 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,00 (1H, s), 7,29-7,33 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,52 (1H, d, J = 15,7 Hz).

MS (m/z): 703 (M+H)⁺.

[Bước 4] 2,2,2-tricloetyl (1-{[5-[1-(dimetylcarbamoil)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,064g) thu được ở bước 3 nêu trên và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (0,045g) trong N,N-dimetylformamit (1ml) được bổ sung dimetylamin (2,0mol dung dịch trong tetrahydrofuran, 0,091ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etyl axetat và nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu

được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,068g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,03-2,24 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,82-2,92 (4H, m), 4,88 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,30 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (2H, s), 7,58 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

MS (m/z): 730 ($M+H$) $^+$.

[Bước 5] Axit (2E)-3-(1-{[5-[1-(dimethylcarbamoyl)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

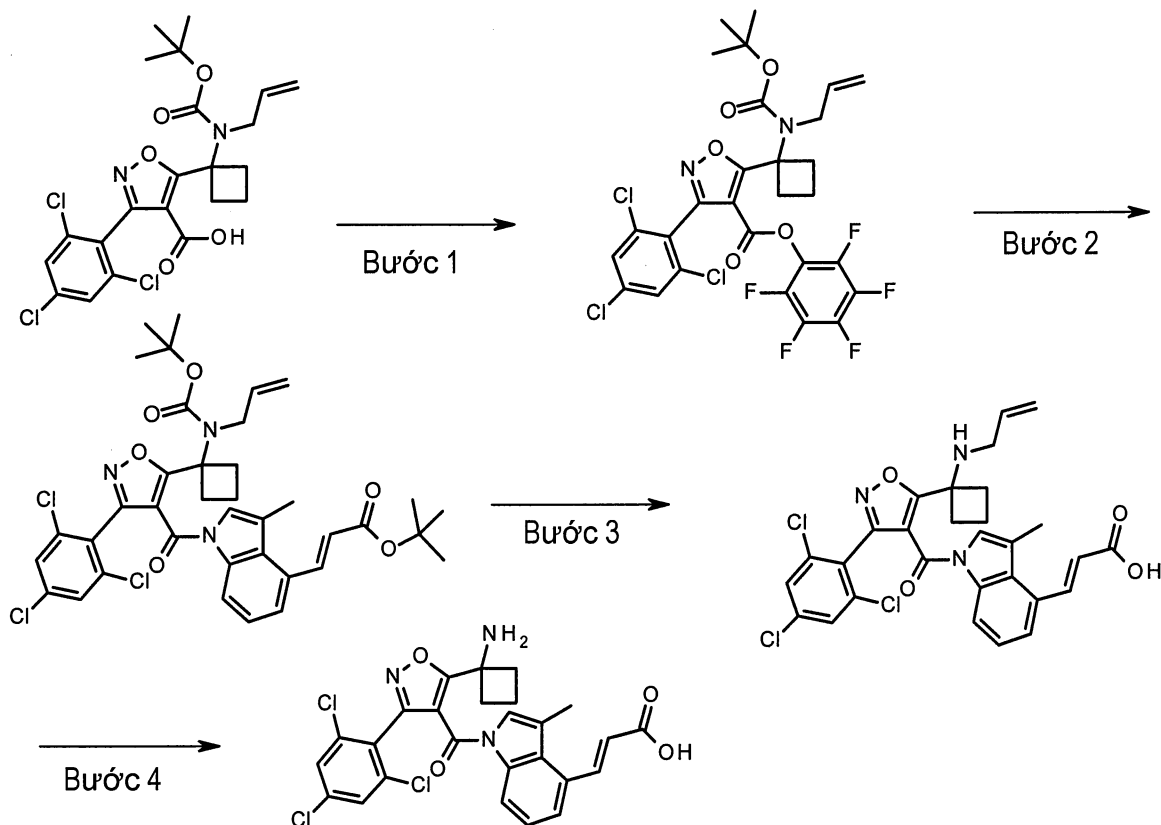
Dung dịch chứa hợp chất (0,054g) thu được ở bước 4 trước đó trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung nước (0,2ml), indi (0,127g), và axit formic (0,08ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ sử dụng lò vi sóng. Indi (0,085g) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 30 phút sử dụng lò vi sóng. Phần vô cơ được lọc bỏ, và nước và ethyl axetat được bổ sung vào dịch lọc, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) và sau đó được tinh chế bằng sắc ký điều chế lớp mỏng (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,009g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,03-2,14 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,83-2,96 (4H, m), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,78 (1H, s), 7,29 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (2H, s), 7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

MS (m/z): 600 ($M+H$) $^+$.

[Ví dụ 90] Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Aminoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 79]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(prop-2-en-1-yl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,01g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong ví dụ tham khảo X-65.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (9H, s), 1,91-2,06 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 5,19-5,28 (2H, m), 5,92-6,02 (1H, m), 7,45 (2H, s).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(1-{[5-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(prop-2-en-1-yl)amino]xyclobutyl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,899g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (1,01g) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (0,389g) thu được trong ví dụ tham khảo E-8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (9H, brs), 1,54 (9H, s), 1,89-1,99 (1H, m), 2,12-2,27 (1H, m), 2,31 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,60-2,79 (2H, m), 2,81-2,99 (2H, m), 3,60-3,74 (2H, m), 5,11-5,18 (2H, m), 5,79-5,89 (1H, m), 6,35 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,91 (1H, brs), 7,26-

7,32 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 15,7 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,9 Hz).

MS (m/z): 740 (M+H)⁺.

[Bước 3] Axit (2E)-3-[3-metyl-1-({5-[1-(prop-2-en-1-yl)xyclobutyl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (0,40g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (2ml) được bổ sung axit clohydric-1,4-dioxan 4N (4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Axit trifloaxetic (3ml) được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và diclometan và nước được bổ sung vào phần cặn thu được, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và dietyl ete và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,281g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,99-2,10 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,27-2,36 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,63-2,70 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,93-4,97 (1H, m), 5,00-5,06 (1H, m), 5,69-5,79 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,32-7,37 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 15,7 Hz).

MS (m/z): 584 (M+H)⁺.

[Bước 4] Axit (2E)-3-(1-{{5-(1-Aminoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Hợp chất (0,237g) thu được ở bước 3 nêu trên, 3-diphenylphosphanylpropyl(diphenyl)phosphan (0,084g), và bis[(2,2,2-trifloaxetyl)oxy]paladi (0,067g) được bổ sung axetonitril (2ml) và nước (0,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường nitơ sử dụng lò vi sóng. Phần không tan được lọc bỏ, và sau đó, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) và sau đó được tinh chế bằng sắc ký điều chế lớp mỏng

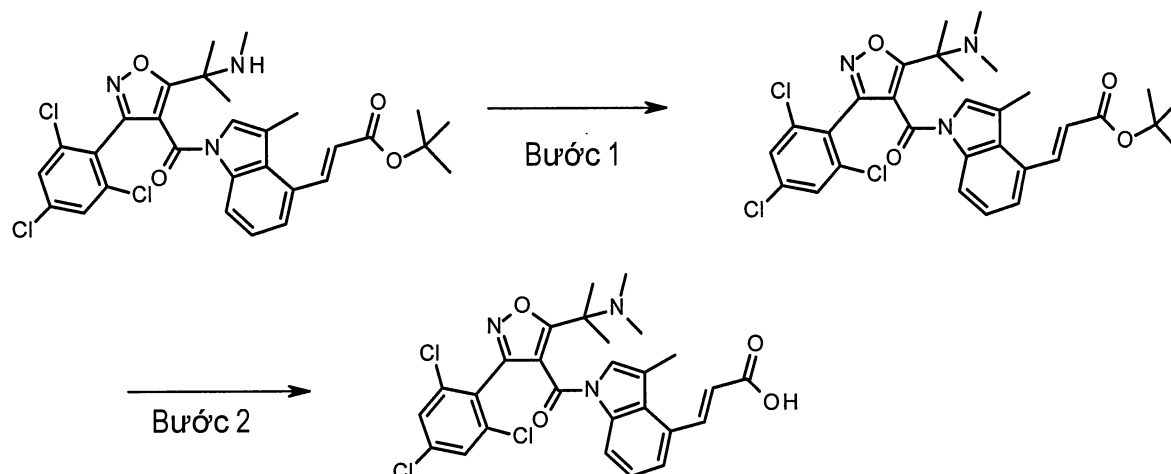
(diclometan/metanol). Diclometan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,020g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,84-1,92 (1H, m), 2,01-2,10 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,65-2,70 (2H, m), 6,50 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,33 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,83 (2H, s), 8,23-8,28 (2H, m).

MS (m/z): 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ví dụ 91] Axit (2E)-3-[1-({5-[2-(dimethylamino)propan-2-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

[Công thức 80]

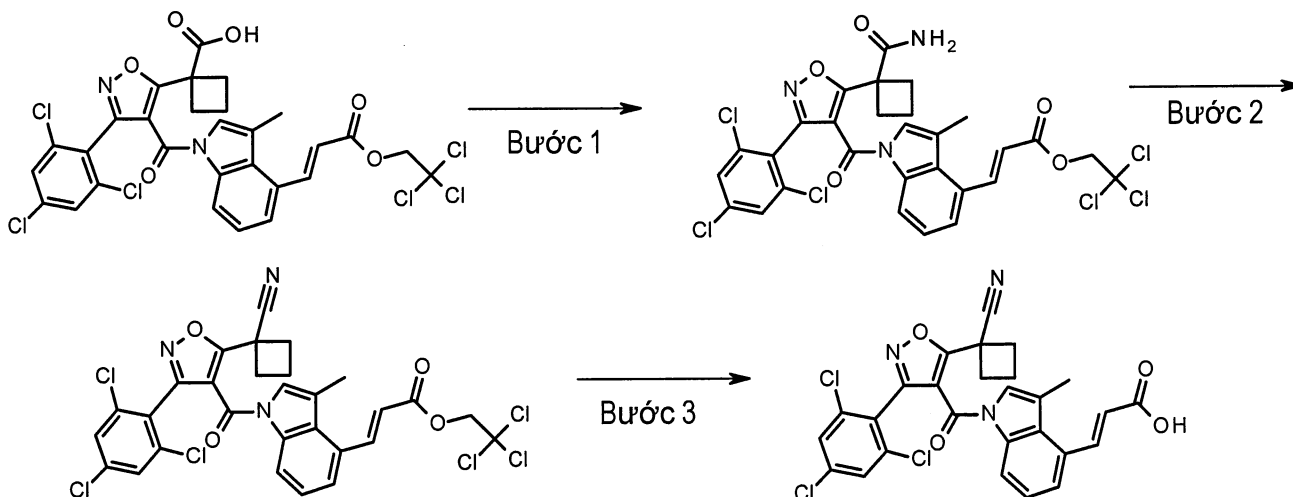


[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-[1-({5-[2-(dimethylamino)propan-2-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,220g) thu được ở bước 3 của ví dụ 84 trong 1,2-dicloetan (3ml) được bổ sung formaldehyt (dung dịch nước 37%, 0,136ml) và natri triaxetoxibohydua (0,387g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước và diclometan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,199g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,49 (6H, brs), 1,54 (9H, s), 2,14 (6H, s), 2,41 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,30 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (m/z): 616 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



[Bước 1] 2,2,2-tricloetyl (2E)-3-(1-{[5-(1-carbamoylcyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,067g) thu được ở bước 3 của ví dụ 89 và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (0,047g) trong N,N-dimetylformamit (1ml) được bổ sung N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,049ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, amoni clorua (0,008g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,034g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,90-2,00 (1H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,33 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,55-2,63 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 4,88 (2H, s), 5,73 (1H, brs), 6,53 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,30 (2H, s), 7,38 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 8,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Bước 2] 2,2,2-tricloetyl (2E)-3-(1-{[5-(1-xyanoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,290g) thu được ở bước 1 nêu trên trong pyridin (1ml) được bổ sung trifloanhydrit axetic (0,172ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, phần cặn thu được được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N - nước muối bão hòa (1:1) và dung dịch nước của natri bicarbonat bão hòa-nước muối bão hòa (1:1) theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,308g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15-2,25 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,44-2,53 (1H, m), 2,75-2,82 (2H, m), 2,92-2,99 (2H, m), 4,88 (2H, s), 6,53 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,35-7,39 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

MS (m/z): 684 ($M+H$) $^+$.

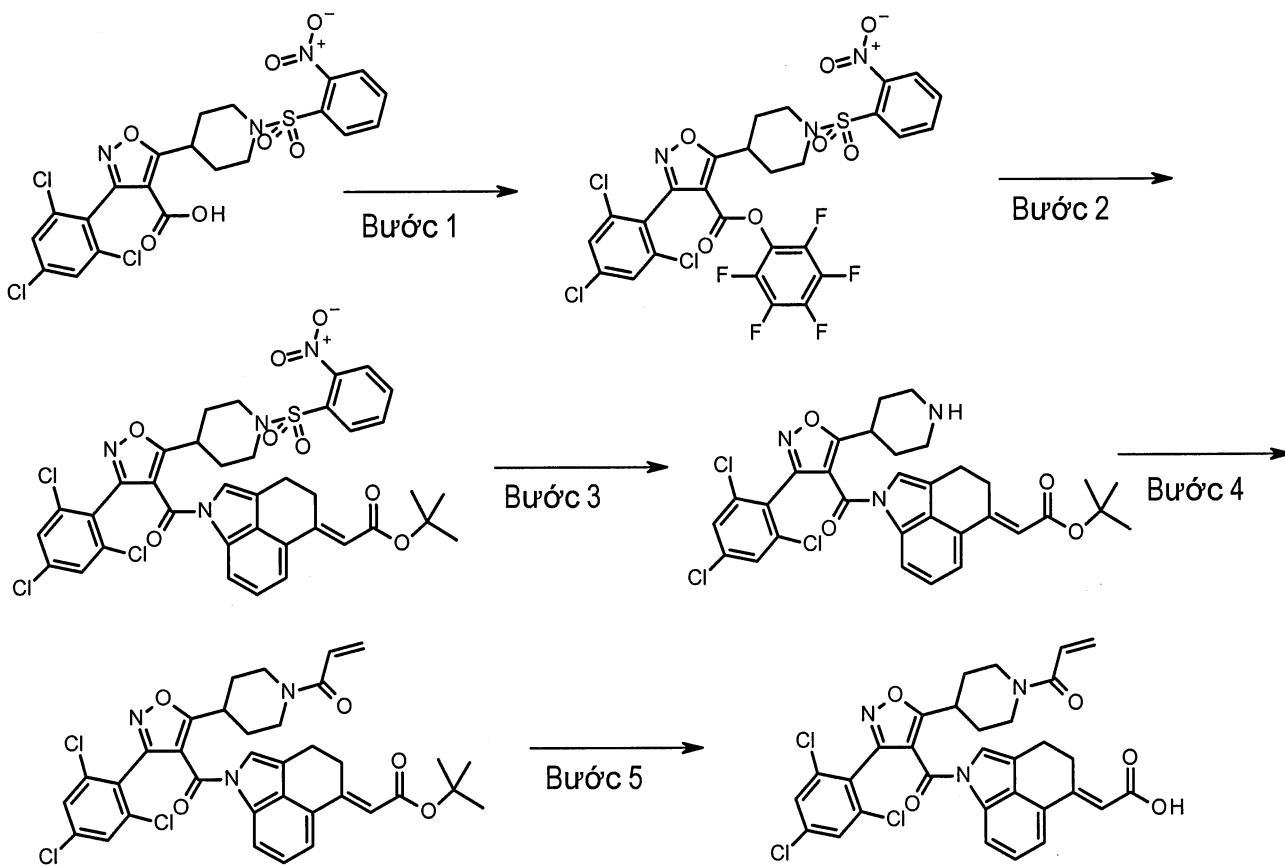
[Bước 3] Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Xyanoxyclobutyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,131g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 5 của ví dụ 89 bằng cách sử dụng hợp chất (0,289g) thu được ở bước 2 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15-2,25 (1H, m), 2,41 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,92-2,99 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,35-7,39 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).

[Ví dụ 94] Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

[Công thức 82]



[Bước 1] Pentafluorophenyl 5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (20,0g) thu được trong ví dụ tham khảo X-38 trong diclometan (200ml) được bổ sung N,N-di(propan-2-yl)etylamin (9,1ml) và pentafluorophenyl trifloaxetat (8,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,7g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,07-2,24 (4H, m), 2,93-3,08 (2H, m), 3,61-3,73 (1H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 7,44 (2H, s), 7,68-7,63 (1H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 8,02-8,06 (1H, m).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-[1-{[5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoat

Dung dịch chứa hợp chất (5,22g) thu được trong ví dụ tham khảo E-17 trong N,N-dimetylformamit (97ml) được bổ sung từ từ natri hydrit (55% dầu, 846mg) trong

khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hợp chất (14,1g) thu được ở bước 1 nêu trên được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat trong khi làm lạnh bằng nước đá, và nước đá được bổ sung vào đó. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,5g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,75 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,86-2,97 (4H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,20-3,35 (3H, m), 3,94-4,02 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,30-7,36 (3H, m), 7,46 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,66-7,76 (2H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 3] tert-butyl (2E)-[1-{[5-(piperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoat

Dung dịch chứa hợp chất (14,2g) thu được ở bước 2 nêu trên trong axetonitril (175ml) được bổ sung 4-bromobenzenthioi (6,61g) và kali carbonat (9,67g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat trong khi làm lạnh bằng nước đá, và nước đá được bổ sung vào đó. Sau khi tách thành hai lớp, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,66g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 1,91-2,17 (4H, m), 2,71 (2H, td, $J = 11,8, 3,2$ Hz), 2,78 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,18-3,31 (3H, m), 3,34 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,42 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,31-7,37 (3H, m), 7,47 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

[Bước 4] tert-butyl (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoat

Dung dịch chứa hợp chất (6,13g) thu được ở bước 3 nêu trên trong diclometan (98ml) được bổ sung triethylamin (2,7ml) và acryloyl clorua (0,95ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Nước nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng cloroform. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,93g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (9H, s), 2,00 (2H, ddd, $J = 24,6, 11,9, 3,8$ Hz), 2,08-2,16 (2H, m), 2,72-2,84 (3H, m), 3,12-3,25 (1H, m), 3,34 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,42 (1H, tt, $J = 11,5, 4,2$ Hz), 4,07-4,18 (1H, m), 4,70-4,81 (1H, m), 5,71 (1H, dd, $J = 10,9, 1,8$ Hz), 6,30 (1H, dd, $J = 16,3, 1,8$ Hz), 6,42 (1H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz), 6,81 (1H, s), 7,32 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

[Bước 5] Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

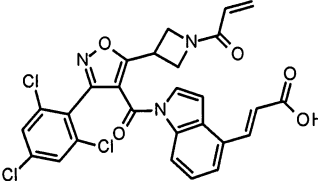
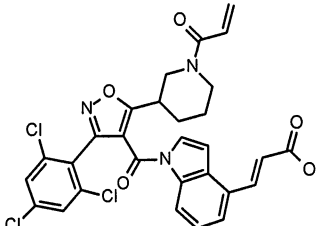
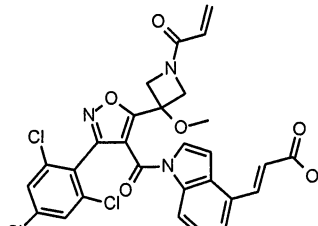
Hợp chất nêu ở đề mục này (5,28g) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (6,36g) thu được ở bước 4 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,02 (2H, ddd, $J = 25,1, 11,8, 3,9$ Hz), 2,09-2,20 (2H, m), 2,75-2,89 (3H, m), 3,16-3,28 (1H, brm), 3,38 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,44 (1H, tt, $J = 12,1, 3,6$ Hz), 4,07-4,19 (1H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 5,75 (1H, dd, $J = 10,9, 1,8$ Hz), 6,30 (1H, dd, $J = 16,9, 1,8$ Hz), 6,54 (1H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 16,6, 10,6$ Hz), 6,84 (1H, s), 7,32 (2H, s), 7,39 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

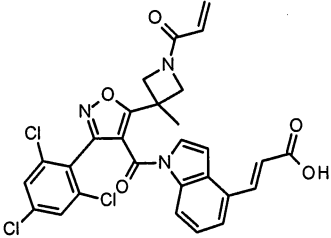
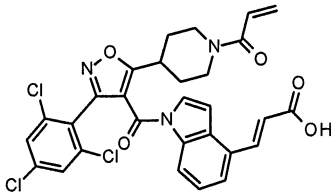
MS (m/z): 624 ($M+H$) $^+$.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 94 sử dụng các hợp chất thu được trong các ví dụ tham khảo.

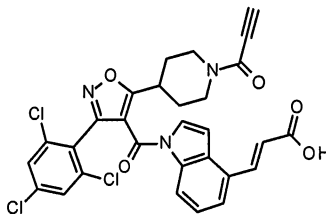
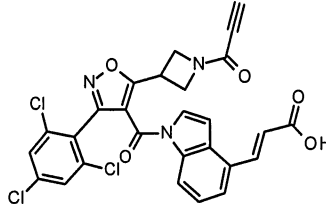
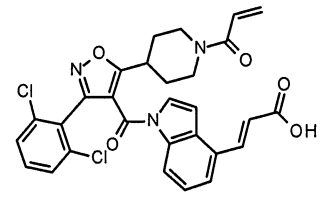
Bảng 61

Ví dụ	Ví dụ tham khảo số	Cấu trúc và tên	Dữ liệu theo dụng cụ
95	X-46 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylazetidin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 4,20-4,29(1H,m), 4,45-4,56(2H,m), 4,59-4,69(2H,m), 5,76(1H,dd, $J=10,6,1,5$ Hz), 6,20(1H,dd, $J=16,9,10,3$Hz), 6,40(1H,dd, $J=16,9,1,2$Hz), 6,56(1H,d, $J=16,3$Hz), 6,81(1H,d, $J=3,6$Hz), 7,16(1H,d, $J=3,6$Hz), 7,36-7,43(3H,m), 7,60(1H,d, $J=7,3$Hz), 8,06(1H,d, $J=16,3$Hz), 8,31(1H,d, $J=7,9$ Hz). MS(m/z): 570(M+H)$^+$.
96	X-45 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-Acryloylpiperidin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,53-1,71(1H,m), 1,84-2,45(2H,m), 2,82-2,98(1H,m), 3,19-3,38(2H,m), 3,46-3,59(1H,m), 3,95-4,37(1H,m), 4,51-4,92(1H,m), 5,30(1H,s), 5,60-5,79(1H,m), 6,21-6,31(1H,m), 6,47-6,62(2H,m), 6,77(1H,d, $J=3,6$Hz), 7,16-7,46(4H,m), 7,51-7,62(1H,m), 7,98-8,08(1H,m), 8,37(1H,d, $J=8,5$Hz). MS(m/z): 598(M+H)$^+$.
97	X-73 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-3-metoxiazetidin-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3,25(3H,s), 4,39(1H,d, $J=11,5$Hz), 4,50(1H,d, $J=9,7$Hz), 4,66(1H,d, $J=11,5$Hz), 4,79(1H,d, $J=9,7$ Hz), 5,78(1H,t, $J=6,0$Hz), 6,21(1H,dd, $J=16,9,10,3$Hz), 6,41(1H,dd, $J=17,2,1,5$Hz), 6,56(1H,d, $J=15,7$Hz), 6,83(1H,d, $J=4,2$Hz), 7,16(1H,d, $J=3,6$Hz), 7,35-7,45(3H,m), 7,60(1H,d, $J=7,3$Hz), 8,07(1H,d, $J=15,7$Hz), 8,39(1H,d, $J=8,5$ Hz). MS(m/z): 600(M+H)$^+$.

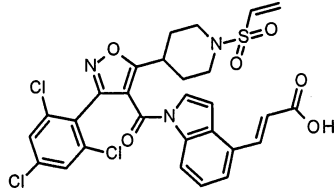
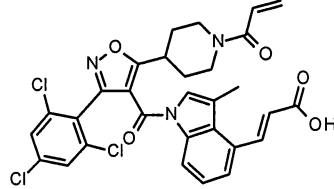
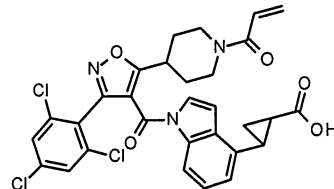
Bảng 62

98	X-55 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-3-methylazetidin-3-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,89(3H,s),4,18(1H,d,J=10,3Hz),4,30(1H,d,J=9,1Hz),4,59(1H,d,J=10,3Hz),4,74(1H,d,J=9,1Hz),5,75(1H,dd,J=10,3,1,2Hz),6,17(1H,dd,J=16,9,10,9Hz),6,38(1H,d,J=16,9,1,2Hz),6,53(1H,d,J=16,3Hz),6,72(1H,d,J=3,6Hz),7,15(1H,d,J=3,6Hz),7,29-7,33(2H,m),7,41(1H,t,J=7,9Hz),7,58(1H,d,J=7,9Hz),8,02(1H,d,J=15,7Hz),8,35(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z):584(M+H)⁺.
99	X-38 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:2,02(2H,ddd,J=25,1,12,1,3,9Hz),2,10-2,20(2H,m),2,75-2,87(1H,m),3,15-3,27(1H,m),3,42(1H,tt,J=11,5,3,6Hz),4,12-4,16(1H,m),4,73-4,83(1H,m),5,76(1H,dd,J=10,6,1,5Hz),6,31(1H,dd,J=16,6,1,5Hz),6,56(1H,d,J=16,3Hz),6,59(1H,dd,J=16,9,10,9Hz),6,77(1H,d,J=3,6Hz),7,20(1H,d,J=4,2Hz),7,33(2H,s),7,42(1H,t,J=8,2Hz),7,60(1H,d,J=7,9Hz),8,07(1H,d,J=16,3Hz),8,38(1H,d,J=7,9Hz). MS(API):598(M+H)⁺.

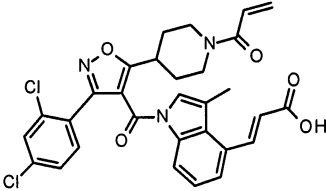
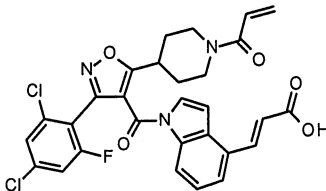
Bảng 63

100	X-38 E-1	Axit (2E)-3-[1-({5-[1-(Prop-2-ynoyl)piperidin-4-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,97-2,20(4H,m), 2,82(1H,t, $J=11,2\text{Hz}$), 3,16(1H,s), 3,25(1H,dd, $J=18,4,7,6\text{Hz}$), 3,43(1H,t, $J=11,5\text{Hz}$), 4,53(1H,d, $J=13,9\text{Hz}$), 4,68(1H,d, $J=13,3\text{Hz}$), 6,56(1H,d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,77(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,19(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,33(2H,s), 7,42(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,60(1H,d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,07(1H,d, $J=16,3\text{Hz}$), 8,38(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$). MS(m/z): 596($M+H$)$^+$.
101	X-46 E-1	Axit (2E)-3-[1-({5-[1-(Prop-2-ynoyl)azetidin-3-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3,05(1H,s), 3,38-3,47(1H,m), 4,27(1H,q, $J=7,5\text{Hz}$), 4,42-4,51(2H,m), 4,60-4,68(2H,m), 6,56(1H,d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,82(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,14(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,36-7,43(3H,m), 7,60(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,06(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 8,30(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$). MS(m/z): 570($M+H$)$^+$.
102	X-37 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,94-2,06(2H,m), 2,09-2,17(2H,m), 2,71-2,84(1H,m), 3,11-3,24(1H,m), 3,43(1H,tt, $J=10,6,4,3\text{Hz}$), 4,06-4,18(1H,m), 4,70-4,82(1H,m), 5,71(1H,dd, $J=10,6,1,6\text{Hz}$), 6,29(1H,dd, $J=16,8,1,6\text{Hz}$), 6,51(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,58(1H,dd, $J=16,8,10,6\text{Hz}$), 6,67(1H,d, $J=3,9\text{Hz}$), 7,16-7,30(4H,m), 7,37(1H,t, $J=8,0\text{Hz}$), 7,55(1H,d, $J=7,4\text{Hz}$), 8,00(1H,d, $J=16,0\text{Hz}$), 8,36(1H,d, $J=7,8\text{Hz}$). MS(m/z): 564($M+H$)$^+$.

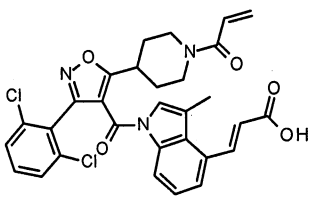
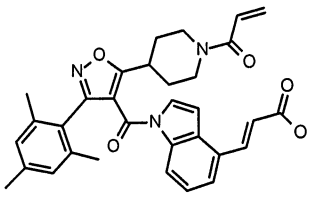
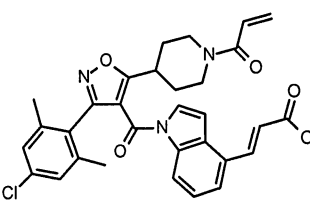
Bảng 64

103	X-38 E-1	Axit (2E)-3-[1-({5-[1-(Ethenylsulfonyl)piperidin-4-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}-carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,10-2,24(4H,m), 2,72-2,79(2H,m), 3,20-3,28(1H,m), 3,87(2H,d, $J=12,7\text{Hz}$), 6,05(1H,d, $J=9,7\text{Hz}$), 6,26(1H,d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,44(1H,dd, $J=16,3,9,7\text{Hz}$), 6,56(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,77(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,19(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,33(2H,s), 7,41(1H,t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,60(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,07(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 8,37(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$). MS(m/z): 634($M+H$)$^+$.
104	X-38 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,92-2,08(2H,m), 2,08-2,19(2H,m), 2,33(3H,s), 2,72-2,86(1H,m), 3,13-3,26(1H,m), 3,39-3,50(1H,m), 4,08-4,19(1H,m), 4,73-4,83(1H,m), 5,73(1H,dd, $J=10,9,1,8\text{Hz}$), 6,31(1H,dd, $J=16,9,1,8\text{Hz}$), 6,46(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,60(1H,dd, $J=16,9,10,9\text{Hz}$), 6,92(1H,s), 7,32(2H,s), 7,38(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,58(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,34-8,51(2H,m). MS(m/z): 612($M+H$)$^+$.
105	X-38 E-7	Axit 2-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)xyclopropan carboxylic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,46-1,53(1H,m), 1,70-1,76(1H,m), 1,94-2,07(2H,m), 2,09-2,39(3H,m), 2,73-2,86(2H,m), 3,13-3,26(1H,m), 3,34-3,43(1H,m), 4,06-4,19(1H,m), 4,70-4,80(1H,m), 5,75(1H,dd, $J=10,6,1,2\text{Hz}$), 6,30(1H,dd, $J=16,9,1,2\text{Hz}$), 6,58(1H,dd, $J=16,9,10,3\text{Hz}$), 6,67(1H,d, $J=4,2\text{Hz}$), 6,95(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,13(1H,d, $J=3,6\text{Hz}$), 7,30(1H,t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,34(2H,s), 8,19(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$). MS(m/z): 612($M+H$)$^+$.

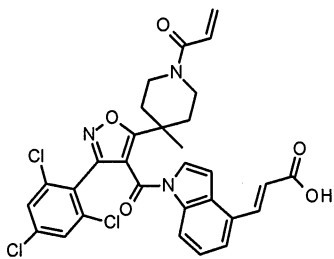
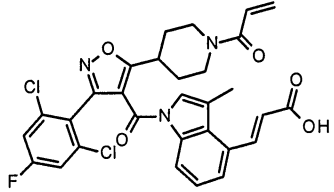
Bảng 65

106	X-40 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,95-2,07(2H,m), 2,07-2,18(2H,m), 2,29(3H,d, $J=1,2\text{Hz}$), 2,76-2,92(1H,m), 3,15-3,60(2H,m), 4,08-4,20(1H,m), 4,71-4,84(1H,m), 5,78(1H,dd, $J=10,6,1,5\text{Hz}$), 6,31(1H,dd, $J=16,9,1,8\text{Hz}$), 6,46(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,59(1H,dd, $J=16,9,10,9\text{Hz}$), 6,76-6,77(1H,m), 7,28-7,33(2H,m), 7,39(1H,t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,47-7,53(1H,m), 7,60(1H,d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,39(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,46(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 578($M+H$)$^+$.
107	X-41 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,07(2H,m), 2,07-2,19(2H,m), 2,33(3H,s), 2,71-2,87(1H,m), 3,12-3,26(1H,m), 3,36-3,61(1H,m), 4,07-4,20(1H,m), 4,72-4,83(1H,m), 5,72(1H,d, $J=10,3\text{Hz}$), 6,31(1H,d, $J=16,3\text{Hz}$), 6,46(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,60(1H,dd, $J=16,6,10,6\text{Hz}$), 6,84(1H,s), 6,99-7,05(1H,m), 7,20(1H,s), 7,38(1H,t, $J=8,2\text{Hz}$), 7,58(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,37(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,42(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 596($M+H$)$^+$.

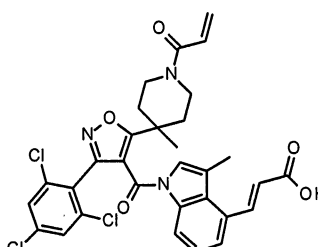
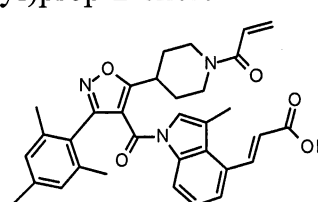
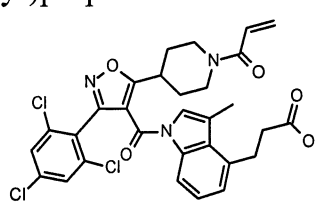
Bảng 66

108	X-37 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,10(2H,m), 2,11-2,22(2H,m), 2,29(3H,s), 2,75-2,88(1H,m), 3,16-3,28(1H,m), 3,45-3,55(1H,m), 4,10-4,20(1H,m), 4,74-4,83(1H,m), 5,73(1H,dd, $J=10,9,1,8$ Hz), 6,31(1H,dd, $J=16,3,1,8$ Hz), 6,44(1H,d, $J=15,7$ Hz), 6,61(1H,dd, $J=16,6,10,6$ Hz), 6,94(1H,s), 7,18-7,30(3H,m), 7,36(1H,t, $J=8,2$ Hz), 7,56(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,37-8,44(2H,m). MS(m/z): 578(M+H)$^+$.
109	X-39 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,13(4H,m), 2,17(6H,s), 2,21(3H,s), 2,71-2,82(1H,brm), 3,11-3,22(1H,brm), 3,26-3,35(1H,m), 4,07-4,16(1H,m), 4,70-4,80(1H,m), 5,72(1H,dd, $J=10,9,1,8$ Hz), 6,30(1H,dd, $J=16,3,1,8$ Hz), 6,52-6,62(2H,m), 6,73(1H,d, $J=3,6$ Hz), 6,81(2H,s), 7,08(1H,d, $J=3,6$ Hz), 7,39(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,58(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,06(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,42(1H,d, $J=7,9$ Hz).
110	X-43 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,13(4H,m), 2,19(6H,s), 2,70-2,81(1H,brm), 3,11-3,21(1H,brm), 3,23-3,33(1H,m), 4,07-4,16(1H,m), 4,70-4,80(1H,m), 5,72(1H,dd, $J=10,9,1,8$ Hz), 6,30(1H,dd, $J=16,3,1,8$ Hz), 6,53-6,62(2H,m), 6,80(1H,d, $J=3,6$ Hz), 7,02(2H,s), 7,08(1H,d, $J=3,6$ Hz), 7,41(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,60(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,07(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,40(1H,d, $J=7,9$ Hz).

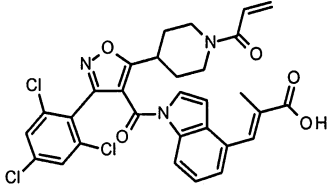
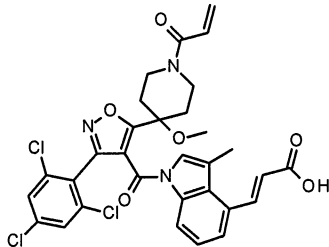
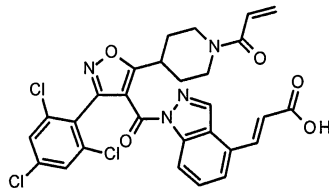
Bảng 67

111	X-56 E-1	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-4-methylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,55(3H,s), 1,72-1,80(2H,m), 2,26-2,36(2H,brm), 3,35-3,50(2H,brm), 3,67-3,75(1H,brm), 3,92-4,01(1H,brm), 5,68(1H,d,J=10,3Hz), 6,27(1H,d,J=16,9Hz), 6,49-6,59(2H,m), 6,81(1H,d,J=3,6Hz), 7,23(1H,d,J=3,6Hz), 7,32(2H,brs), 7,41(1H,dd,J=8,2,4,1Hz), 7,60(1H,d,J=7,9Hz), 8,06(1H,d,J=16,3Hz), 8,43(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 612(M+H)⁺.
112	X-42 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,6-dichloro-4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,92-2,24(4H,m), 2,33(3H,s), 2,74-2,87(1H,m), 3,14-3,28(1H,m), 3,41-3,51(1H,m), 4,09-4,20(1H,m), 4,73-4,83(1H,m), 5,74(1H,dd,J=10,6,1,5 Hz), 6,31(1H,dd,J=16,9,1,8Hz), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,60(1H,dd,J=16,6,10,6Hz), 6,92(1H,d,J=1,2Hz), 7,04-7,10(2H,m), 7,38(1H,t,J=8,2Hz), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,39(1H,d,J=7,9Hz), 8,43(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 596(M+H)⁺.

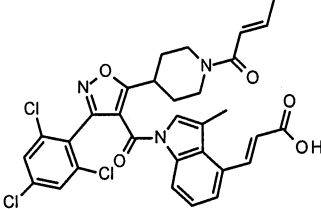
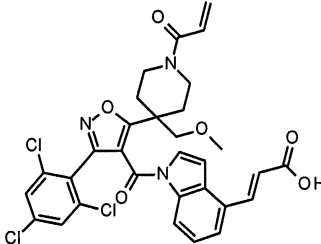
Bảng 68

113	X-56 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-4-methylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,56(3H,s), 1,73-1,81(2H,m), 2,29-2,39(5H,brm), 3,34-3,51(2H,brm), 3,66-3,78(1H,brm), 3,94-4,04(1H,brm), 5,68(1H,d,J=10,3Hz), 6,27(1H,d,J=16,3Hz), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,49-6,59(1H,m), 6,94(1H,s), 7,24-7,42(3H,m), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,41-8,48(2H,m). MS(m/z): 626(M+H)⁺.
114	X-39 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,92-2,04(2H,m), 2,06-2,14(2H,m), 2,17(6H,s), 2,21(3H,s), 2,30(3H,s), 2,74-2,84(1H,m), 3,13-3,24(1H,m), 3,30-3,39(1H,m), 4,04-4,18(1H,m), 4,70-4,80(1H,m), 5,71(1H,dd,J=10,3,1,8 Hz), 6,30(1H,dd,J=16,9,1,8Hz), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,59(1H,dd,J=16,9,10,9Hz), 6,76(1H,s), 6,80(2H,s), 7,35(1H,t,J=7,9Hz), 7,57(1H,d,J=7,9 Hz), 8,46-8,46(2H,m).
115	X-38 E-13	3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)propanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,91-2,06(2H,m), 2,08-2,21(2H,m), 2,29(3H,d,J=1,2Hz), 2,69(2H,t,J=7,9Hz), 2,76-2,89(1H,m), 3,17-3,28(1H,m), 3,29(2H,t,J=7,9Hz), 3,39-3,49(1H,m), 4,07-4,18(1H,m), 4,70-4,79(1H,m), 5,77(1H,dd,J=10,9,1,8 Hz), 6,30(1H,dd,J=16,9,1,2Hz), 6,59(1H,dd,J=16,6,10,6Hz), 6,82(1H,d,J=1,2Hz), 7,10(1H,d,J=7,3Hz), 7,25-7,33(3H,m), 8,21(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 614(M+H)⁺.

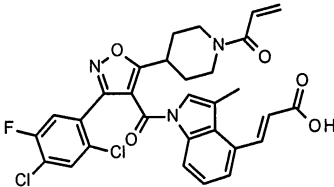
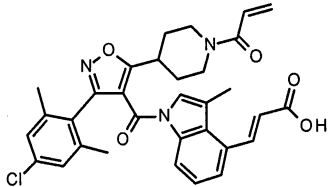
Bảng 69

118	X-38 E-10	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)-2-methylprop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,95-2,04(2H,m), 2,07(3H,s), 2,10-2,22(2H,m), 2,75-2,87(1H,m), 3,15-3,27(1H,m), 3,38-3,48(1H,m), 4,07-4,18(1H,m), 4,71-4,82(1H,m), 5,76(1H,dd, $J=10,6,1,5$ Hz), 6,26-6,36(1H,m), 6,51-6,64(2H,m), 7,12-7,16(1H,m), 7,30-7,45(4H,m), 8,01(1H,s), 8,30(1H,d, $J=7,9$ Hz). MS(m/z): 612($M+H$)$^+$.
117	X-59 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-4-metoxypiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-methyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,98-2,46(4H,m), 2,39(3H,s), 3,03-3,16(1H,m), 3,24(3H,s), 3,42-3,58(1H,m), 3,80-3,91(1H,m), 4,43-4,54(1H,m), 5,72(1H,d, $J=10,3$ Hz), 6,29(1H,dd, $J=16,6,1,5$ Hz), 6,45(1H,d, $J=15,7$ Hz), 6,57(1H,dd, $J=16,9,10,9$ Hz), 6,95(1H,d, $J=1,2$ Hz), 7,31-7,41(3H,m), 7,59(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,43-8,51(2H,m). MS(m/z): 642($M+H$)$^+$.
118	X-38 E-2	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indazol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,14(2H,m), 2,15-2,24(2H,m), 2,75-2,88(1H,m), 3,15-3,29(1H,m), 3,49-3,61(1H,m), 4,10-4,23(1H,m), 4,75-4,84(1H,m), 5,74(1H,dd, $J=10,3,1,8$ Hz), 6,32(1H,dd, $J=16,9,1,8$ Hz), 6,62(1H,d, $J=16,3$ Hz), 6,62(1H,dd, $J=16,9,10,3$ Hz), 7,33(2H,s), 7,60-7,67(2H,m), 8,03(1H,d, $J=16,3$ Hz), 8,14(1H,s), 8,47(1H,dd, $J=6,0,3,0$ Hz). MS(m/z): 599($M+H$)$^+$.

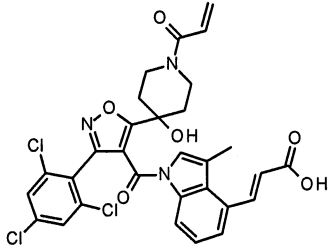
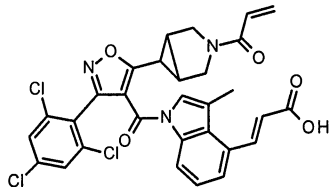
Bảng 70

119	X-38 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-{1-[Axit (2E)-But-2-enoyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,90(3H,dd,J=7,0,1,5Hz), 1,93-2,06(2H,m), 2,08-2,16(2H,m), 2,33(3H,s), 2,70-2,84(1H,m), 3,10-3,23(1H,m), 3,37-3,48(1H,m), 4,05-4,22(1H,m), 4,68-4,83(1H,m), 6,29(1H,dq,J=15,1,1,8Hz), 6,46(1H,d,J=15,7Hz), 6,85-6,95(2H,m), 7,32(2H,s), 7,38(1H,t,J=7,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,39(1H,d,J=7,3Hz), 8,43(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 626(M+H)$^+$.
120	X-58 E-1	Axit (2E)-3-[1-(5-[1-Acryloyl-4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,74-1,84(2H,m), 2,37-2,50(2H,m), 3,09(3H,s), 3,24-3,35(1H,brm), 3,37-3,67(3H,brm), 3,76-3,88(1H,brm), 4,16-4,29(1H,brm), 5,70(1H,dd,J=10,3,1,8Hz), 6,29(1H,dd,J=16,6,2,1Hz), 6,53-6,60(2H,m), 6,76(1H,d,J=4,2Hz), 7,27-7,34(3H,m), 7,39(1H,dd,J=7,9,3,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,05(1H,d,J=15,7Hz), 8,43(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 642(M+H)$^+$.

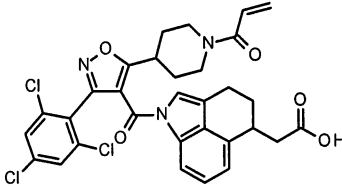
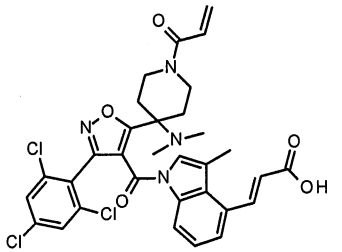
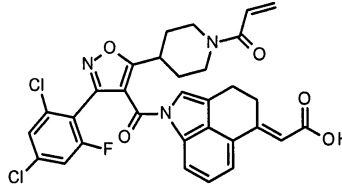
Bảng 71

121	X-44 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,94-2,06(2H,m), 2,06-2,19(2H,m), 2,34(3H,s), 2,75-2,86(1H,m), 3,02-3,27(1H,m), 3,32-3,42(1H,m), 4,07-4,19(1H,m), 4,70-4,82(1H,m), 5,77(1H,dd, $J=10,9,1,2$ Hz), 6,31(1H,dd, $J=16,9,1,8$ Hz), 6,47(1H,d, $J=15,7$ Hz), 6,59(1H,dd, $J=16,9,10,3$ Hz), 6,81(1H,s), 7,34-7,43(3H,m), 7,60(1H,d, $J=7,3$ Hz), 8,38(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,46(1H,d, $J=15,7$ Hz). MS(m/z): 596($M+H$)$^+$.
122	X-43 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,91-2,04(2H,m), 2,06-2,14(2H,m), 2,19(6H,s), 2,34(3H,s), 2,73-2,83(1H,m), 3,10-3,24(1H,m), 3,27-3,38(1H,m), 4,04-4,18(1H,m), 4,69-4,79(1H,m), 5,72(1H,dd, $J=10,3,1,8$ Hz), 6,30(1H,dd, $J=16,9,1,8$ Hz), 6,45(1H,d, $J=15,7$ Hz), 6,58(1H,dd, $J=16,9,10,9$ Hz), 6,75(1H,d, $J=1,2$ Hz), 7,00(2H,s), 7,37(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,58(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,38-8,47(2H,m).

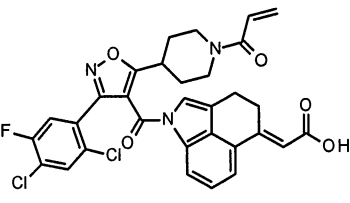
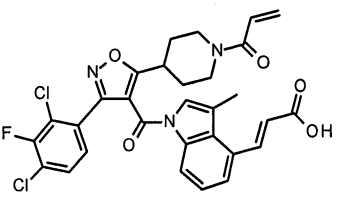
Bảng 72

123	X-47 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,30-1,32(1H,m), 2,03-2,39(4H,m), 2,28(3H,s), 3,19-3,32(1H,m), 3,59-3,73(1H,m), 3,89-4,02(1H,m), 4,51-4,67(1H,m), 5,74(1H,d,J=10,3Hz), 6,32(1H,d,J=16,9Hz), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 6,63(1H,dd,J=16,6,10,6Hz), 6,87(1H,s), 7,25-7,32(2H,m), 7,38(1H,t,J=7,9Hz), 7,58(1H,d,J=7,3Hz), 8,34-8,44(2H,m). MS(m/z): 628(M+H)$^+$.
124	X-57 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(3-Acryloyl-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,05(1H,dd,J=8,2,3,9Hz), 2,40(3H,s), 2,56-2,66(2H,m), 3,69(1H,dd,J=13,0,3,9Hz), 3,79-3,87(2H,m), 4,01(1H,d,J=13,3Hz), 5,71(1H,dd,J=9,4,2,7Hz), 6,23-6,38(2H,m), 6,45(1H,d,J=15,7Hz), 7,07(1H,s), 7,33-7,39(3H,m), 7,58(1H,d,J=7,9Hz), 8,34(1H,d,J=7,9Hz), 8,45(1H,d,J=15,7Hz). MS(m/z): 610(M+H)$^+$.

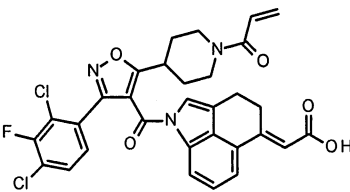
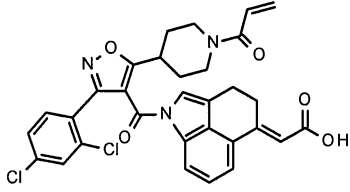
Bảng 73

125	X-38 E-18	(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl} 1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-5-yl)acetic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,84-2,18(6H,m), 2,45-2,92(5H,m), 3,13-3,27(1H,m), 3,41(1H,tt,J=11,5,3,8 Hz), 3,46-3,54(1H,m), 4,05-4,18(1H,m), 4,68-4,80(1H,m), 5,73(1H,dd,J=10,6,1,5 Hz), 6,30(1H,dd,J=16,9,1,8 Hz), 6,58(1H,dd,J=16,9,10,9 Hz), 6,76(1H,s), 7,13(1H,d,J=7,3 Hz), 7,28-7,34(3H,m), 7,98(1H,d,J=7,9 Hz). MS(m/z): 626(M+H) ⁺ .
126	X-61 E-8	Axit (2E)-3-[1-({5-[1-Acryloyl-4-(dimethylamino)piperidin-4-yl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-methyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,29-2,65(2H,m), 2,34(3H,s), 2,69-2,94(2H,m), 2,84(6H,s), 3,88-4,25(2H,m), 4,33-4,71(2H,m), 5,71(1H,brs), 6,28(1H,d,J=16,3 Hz), 6,39-6,58(1H,m), 6,44(1H,d,J=15,7 Hz), 6,82(1H,s), 7,18-7,31(1H,m), 7,38-7,46(2H,m), 7,60(1H,d,J=7,3 Hz), 8,35-8,44(2H,m). MS(m/z): 655(M+H) ⁺ .
127	X-41 E-17	Axit (2E)-[1-({5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-dichloro-6-fluorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,93-2,06(2H,m), 2,08-2,18(2H,m), 2,77-2,86(1H,m), 2,78(2H,t,J=6,7 Hz), 3,14-3,27(1H,m), 3,37-3,48(1H,m), 3,37(2H,t,J=6,7 Hz), 4,07-4,18(1H,m), 4,72-4,82(1H,m), 5,73(1H,d,J=10,3 Hz), 6,30(1H,d,J=16,3 Hz), 6,53(1H,s), 6,59(1H,dd,J=16,9,10,3 Hz), 6,77(1H,s), 7,02(1H,d,J=8,5 Hz), 7,19(1H,s), 7,38(1H,t,J=7,9 Hz), 7,51(1H,d,J=7,9 Hz), 8,09(1H,d,J=8,5 Hz). MS(m/z): 608(M+H) ⁺ .

Bảng 74

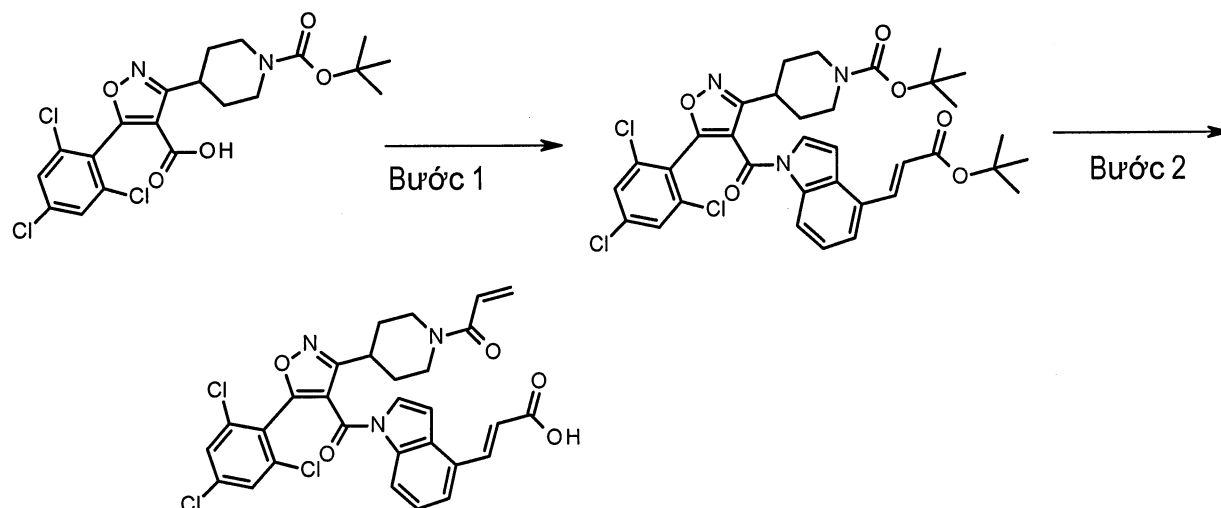
128	X-44 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,91-2,04(2H,m), 2,04-2,13(2H,m), 2,71-2,82(1H,m), 2,80(2H,t, $J=6,7\text{Hz}$), 3,11-3,25(1H,m), 3,30-3,43(1H,m), 3,39(2H,t, $J=6,7\text{Hz}$), 4,05-4,18(1H,m), 4,69-4,81(1H,m), 5,73(1H,dd, $J=10,3,1,8\text{Hz}$), 6,30(1H,dd, $J=16,9,1,8\text{Hz}$), 6,54(1H,s), 6,58(1H,dd, $J=16,9,10,3\text{Hz}$), 6,77(1H,s), 7,34-7,43(3H,m), 7,53(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$), 8,09(1H,d, $J=7,9\text{Hz}$). MS(m/z): 608($M+H$)$^+$.
129	X-50 E-8	Axit (2E)-3-(1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,92-2,19(4H,m), 2,32(3H,s), 2,72-2,89(1H,m), 3,13-3,26(1H,m), 3,31-3,42(1H,m), 4,06-4,20(1H,m), 4,69-4,83(1H,m), 5,75(1H,dd, $J=10,6,1,5\text{Hz}$), 6,31(1H,dd, $J=16,9,1,8\text{Hz}$), 6,47(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$), 6,59(1H,dd, $J=16,6,10,6\text{Hz}$), 6,80(1H,s), 7,24-7,43(3H,m), 7,59(1H,d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,37(1H,d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,45(1H,d, $J=15,7\text{Hz}$). MS(m/z): 596($M+H$)$^+$.

Bảng 75

130	X-50 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-3-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,98(2H,ddd,J=24,8,12,1,3,9Hz),2,04-2,15(2H,m),2,70-2,86(1H,m),2,79(2H,t,J=6,3Hz),3,11-3,24(1H,m),3,30-3,43(1H,m),3,39(2H,t,J=6,3Hz),4,03-4,19(1H,m),4,69-4,83(1H,m),5,73(1H,dd,J=10,3,1,8Hz),6,30(1H,dd,J=16,9,1,8Hz),6,54(1H,s),6,58(1H,dd,J=16,6,10,6Hz),6,77(1H,s),7,30(1H,dd,J=8,5,1,2Hz),7,36(1H,dd,J=8,5,6,7Hz),7,38(1H,t,J=7,9Hz),7,52(1H,d,J=7,9Hz),8,07(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):608(M+H)⁺.
131	X-40 E-17	Axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:1,98(2H,ddd,J=24,8,12,1,3,9Hz),2,05-2,15(2H,m),2,72-2,85(3H,m),3,12-3,25(1H,brm),3,34-3,44(3H,m),4,02-4,18(1H,m),4,69-4,81(1H,m),5,73(1H,dd,J=10,3,1,8Hz),6,30(1H,dd,J=16,9,1,8Hz),6,53(1H,s),6,59(1H,dd,J=16,9,10,9Hz),6,73(1H,s),7,27-7,32(2H,m),7,38(1H,t,J=7,9Hz),7,47-7,54(2H,m),8,10(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z):590(M+H)⁺.

[Ví dụ 132] Axit (2E)-3-(1-{[3-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 83]



[Bước 1] tert-butyl 4-[4-({4-[(1E)-3-tert-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1H-indol-1-yl}carbonyl)-5-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (160mg) thu được trong ví dụ tham khảo X-76 trong diclometan (2ml) được bổ sung từng giọt 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (0,054ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 1-Clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (0,054ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (0,082mg) thu được trong ví dụ tham khảo E-1, N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,16ml), và 4-dimetylaminopyridin (4mg) trong diclometan (1ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (93mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,55 (9H, s), 1,80-1,93 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,77-2,91 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 4,07-4,24 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,31-7,45 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 2] Axit (2E)-3-(1-{[3-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-5-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

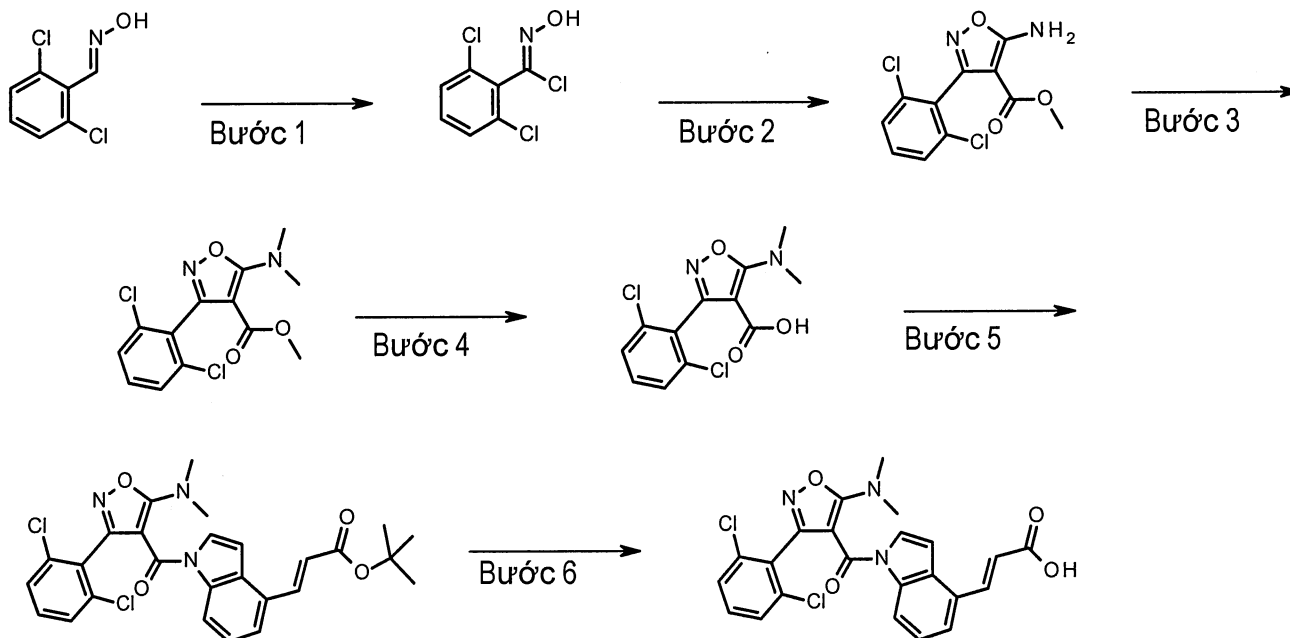
Dung dịch chứa hợp chất (93mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong diclometan (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Diclometan (2ml) và dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat (1ml) được bổ sung vào phần cặn thu được trong khi làm lạnh bằng nước đá, và acryloyl clorua (0,01ml) được bổ sung vào đó trong khi khuấy mạnh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó acryloyl clorua (0,01ml) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được làm nguội trong nước đá và được axit hóa bằng axit clohydric 1N, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) và sắc ký điều chế lớp mỏng (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,82-2,06 (2H, m), 2,09-2,26 (2H, m), 2,80-2,93 (1H, m), 3,16-3,30 (1H, m), 3,29-3,40 (1H, m), 4,03-4,17 (1H, m), 4,62-4,74 (1H, m), 5,70 (1H, dd, $J = 10,3, 1,8$ Hz), 6,28 (1H, dd, $J = 16,9, 1,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,34 (2H, s), 7,42 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 598 ($M+H$) $^+$.

[Ví dụ 133] Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(dimetylamino)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 84]



[Bước 1] (1Z)-2,6-diclo-N-hydroxybenzencarboximidoyl clorua

2,6-diclobenzaldoxim (5,0g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (75ml). Dung dịch này được bổ sung N-closuxinimit (3,69g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo là chiết bằng dietyl ete. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,13g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30-7,41 (3H, m), 9,03 (1H, brs).

[Bước 2] Metyl 5-amino-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl xyanoaxetat (0,25ml) trong tetrahydrofuran (3ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri metoxit (28% dung dịch trong metanol, 0,46ml) trong metanol (6ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa hợp chất (0,50g) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được rửa giải bằng dietyl ete, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi

được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,40g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,62 (3H, s), 6,08 (2H, brs), 7,30-7,41 (3H, m).

[Bước 3] Metyl 3-(2,6-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (0,10g) thu được ở bước 2 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (2ml), kali carbonat (0,24g) và metyl iodua (0,49g) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, và sau đó, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,085g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,30 (6H, s), 3,47 (3H, s), 7,27-7,39 (3H, m).

[Bước 4] Axit 3-(2,6-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất (0,51g) thu được ở bước 3 nêu trên trong metanol (10ml), dung dịch nước natri hydroxit 1N (10ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi được làm nguội, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,29 (6H, s), 7,26-7,37 (3H, m).

[Bước 5] tert-butyl (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (0,10g) thu được ở bước 4 trước đó trong benzen (3ml), thionyl clorua (0,12ml) và N,N-dimetylformamit (0,01ml) được bổ sung trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi được

làm nguội, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3ml).

Dung dịch chứa hợp chất (0,08g) thu được trong ví dụ tham khảo E-1 trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung natri hydrit (55% dầu, 0,014g) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch axit clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,165g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 3,16 (6H, s), 6,42 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,08-7,21 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

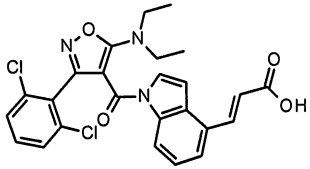
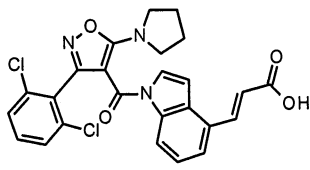
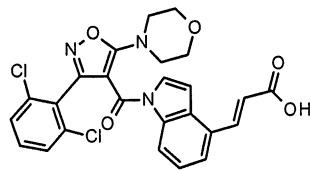
[Bước 6] Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(dimetylamino)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (0,16g) thu được ở bước 5 trước đó trong diclometan (7ml), axit trifloaxetic (1ml) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,083g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,04 (6H, s), 6,58 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,30-7,44 (4H, m), 7,54 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 12,46 (1H, brs).

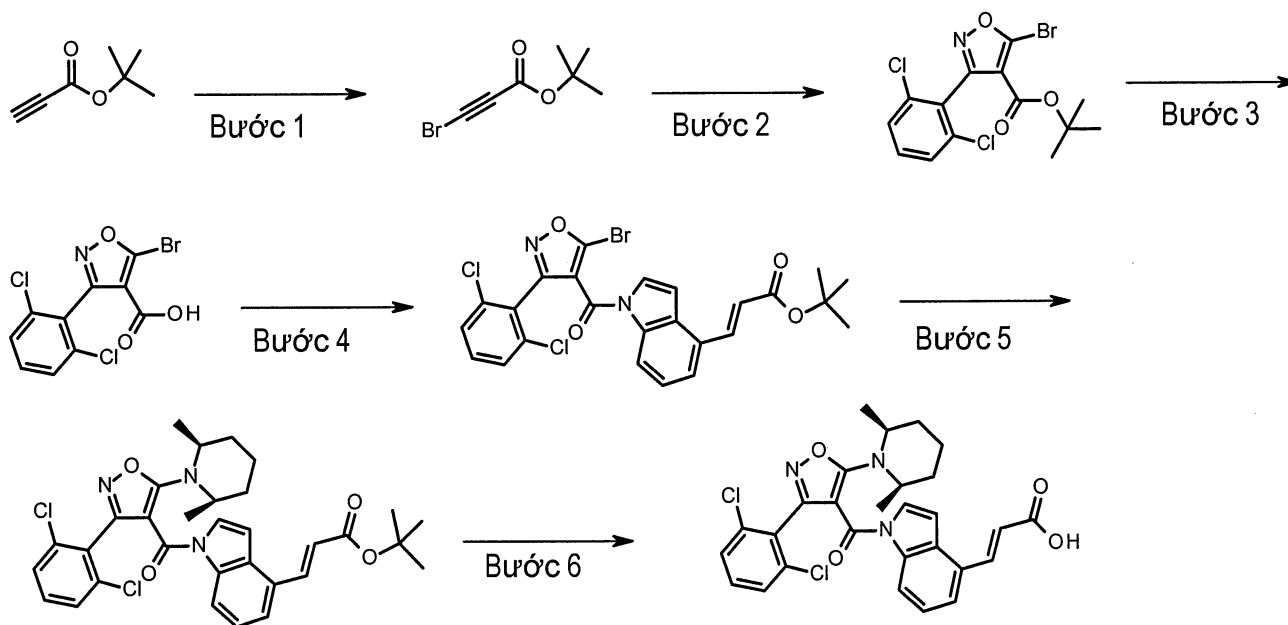
Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 133 bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 133 làm nguyên liệu bắt đầu.

Bảng 76

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
134	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(diethylamino)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,16(6H,t,J=7,0Hz), 3,45-3,54(4H,m), 6,56(1H,d,J=16,3Hz), 6,77(1H,d,J=3,6Hz), 7,28-7,41(4H,m), 7,45(1H,d,J=3,6Hz), 7,62(1H,d,J=7,9Hz), 7,79(1H,d,J=15,7Hz), 8,07(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 498(M+H)⁺.
135	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,90-1,96(4H,brm), 3,40-3,53(4H,brm), 6,56(1H,d,J=15,7Hz), 6,75(1H,d,J=3,6Hz), 7,29-7,44(4H,m), 7,47(1H,d,J=3,6Hz), 7,62(1H,d,J=7,9Hz), 7,81(1H,d,J=16,3Hz), 8,08(1H,d,J=8,5Hz), 12,44(1H,s). MS(m/z): 496(M+H)⁺.
136	Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(morpholin-4-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 3,41-3,46(4H,m), 3,62-3,67(4H,m), 6,58(1H,d,J=15,7Hz), 6,87(1H,d,J=4,2Hz), 7,30-7,45(5H,m), 7,59(1H,d,J=4,2Hz), 7,65(1H,d,J=7,9Hz), 7,84(1H,d,J=15,7Hz), 8,08(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z): 512(M+H)⁺.

[Ví dụ 137] Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(cis-2,6-dimetylpiperidin-1-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

[Công thức 85]



[Bước 1] tert-butyl 3-bromoprop-2-ynoat

Dung dịch chứa tert-butyl 2-propynoat (50,0g) trong axeton (500ml) được bổ sung bạc nitrat (6,73g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Trong khi dung dịch phản ứng được làm nguội trong bể nước, N-bromosuxinimit (79,2g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung môi hỗn hợp diethyl ete/n-pentan (1:4) được bổ sung vào phần cặn thu được, và phần không tan kết tủa được lọc thông qua Xelit. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81,3g), mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

[Bước 2] tert-butyl 5-brom-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylat

Hợp chất (81,3g) thu được ở bước 1 nêu trên và hợp chất (44,5g) thu được ở bước 1 của ví dụ 4 được hòa tan trong etyl axetat (480ml). Dung dịch này được bổ sung nước (60ml), và hỗn hợp này được khuấy. Natri bicarbonat (50,0g) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc thông qua Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm

khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và ethyl axetat/n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34,7g). Tương tự, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được thêm hợp chất nêu ở đề mục này (15,7g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (9H, s), 7,34-7,44 (3H, m).

[Bước 3] Axit 5-brom-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất (15,7g) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (50ml) được bổ sung axit trifloaxetic (10ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và n-hexan được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,95g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,36-7,45 (3H, m).

[Bước 4] tert-butyl (2E)-3-[1-[5-brom-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl]-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Huyền phù chứa hợp chất (9,0g) thu được ở bước 3 nêu trên trong diclometan (180ml) được bổ sung N,N-dimetylformamit (0,1ml), và hỗn hợp này được khuấy. Oxalyl clorua (2,5ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 3 giờ.

Huyền phù chứa hợp chất (6,5g) thu được trong ví dụ tham khảo E-1 trong N,N-dimetylformamit (180ml), natri hydrit (55% dầu, 1,3g) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội trong nước đá và được bổ sung từng giọt vào dung dịch axit clorua qua 30 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá sử dụng Cannula. Trong khi được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 17 giờ, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, tiếp theo là chiết bằng ethyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat

khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,14g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 6,48 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,87-6,88 (1H, m), 7,33-7,39 (5H, m), 7,55 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Bước 5] tert-butyl (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(cis-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (50mg) thu được ở bước 4 trước đó trong N,N-dimethylformamit (1ml) được bổ sung cis-2,6-dimethylpiperidin (0,024ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 7 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,1mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,56-1,60 (12H, m), 1,75-1,90 (3H, m), 4,27-4,31 (2H, m), 6,42 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,04-7,14 (3H, m), 7,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 6] Axit (2E)-3-(1-{[3-(2,6-diclophenyl)-5-(cis-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (16,1mg) thu được ở bước 5 trước đó trong diclometan (2ml), axit trifloaxetic (0,3ml) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký điều chế lớp mỏng (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,2mg).

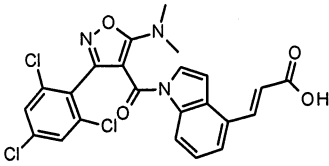
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,27 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,42-1,86 (6H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,58 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,30-7,44 (4H, m), 7,57 (1H, d,

$J = 4,2 \text{ Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 16,3 \text{ Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$).

MS (m/z): 538 (M+H)⁺.

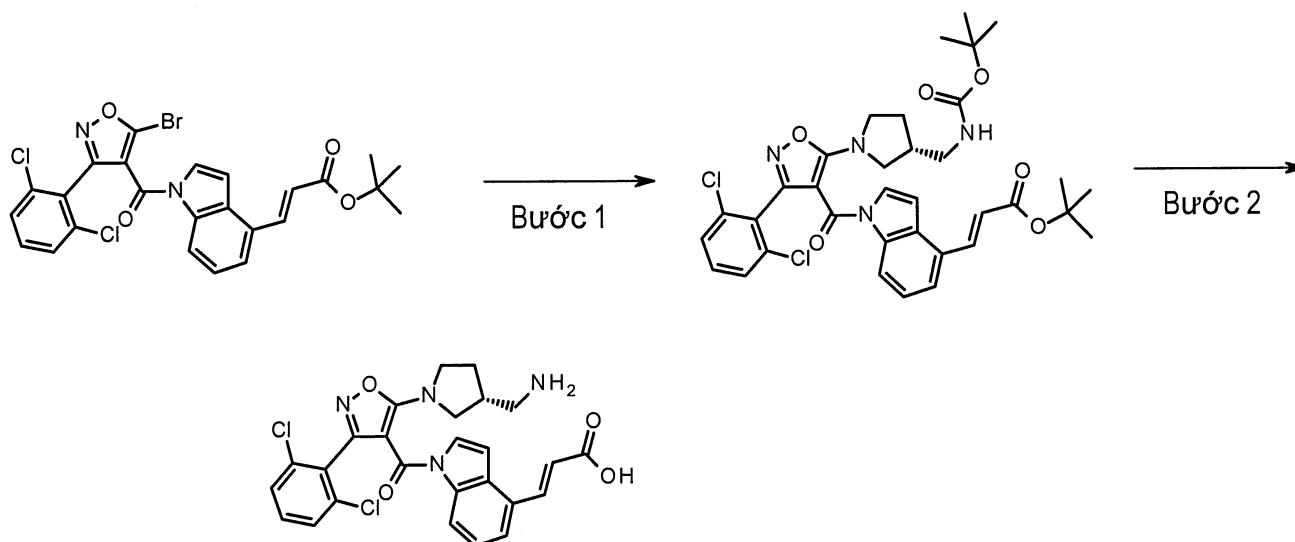
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 137.

Bảng 77

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
138	Axit (2E)-3-(1-{[5-(dimethylamino)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:3,03(6H,s),6,59(1H,d,J=15,7Hz),6,86(1H,d,J=3,6Hz),7,33(1H,t,J=8,2Hz),7,55(1H,d,J=3,6Hz),7,61-7,73(3H,m),7,86(1H,d,J=16,3Hz),8,07(1H,d,J=8,5Hz),12,45(1H,brs). MS(m/z):504(M+H)⁺.

[Ví dụ 139] Axit (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-(Aminometyl)pyrrolidin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

[Công thức 86]



[Bước 1] tert-butyl (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}metyl}pyrrolidin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (50mg) thu được ở bước 4 của ví dụ 137 và (S)-3-N-butoxycarbonylaminomethylpyrrolidin hydroclorua (35,6mg) trong N,N-dimethylformamit (1ml) được bổ sung triethylamin (0,037ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cloroform/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60,5mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,55 (9H, s), 1,74-1,87 (1H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,51-2,64 (1H, m), 3,12-3,32 (2H, m), 3,34-3,81 (3H, m), 4,62-4,72 (1H, m), 6,42 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,06-7,21 (3H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 681 ($M+H$) $^+$.

[Bước 2] Axit (2E)-3-[1-({5-[(3R)-3-(Aminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

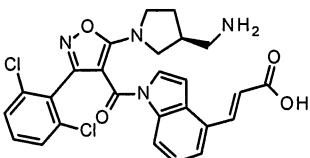
Dung dịch chứa hợp chất (60,5mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó rửa giải bằng diclometan và được axit hóa yếu bằng cách bổ sung triethylamin trong khi làm lạnh bằng nước đá. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột điều chế lớp mỏng (cloroform/metanol/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,5mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,20-1,31 (2H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,63-2,72 (3H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 3,39-3,76 (3H, m), 6,56 (1H, d, $J = 15,7z$), 6,73 (1H, d, $J = 3,6z$), 7,30-7,35 (3H, m), 7,45 (2H, d, $J = 3,6z$), 7,62 (1H, d, $J = 7,3z$), 7,79 (1H, d, $J = 16,3z$), 8,09 (1H, d, $J = 8,5z$).

MS (m/z): 525 ($M+H$) $^+$.

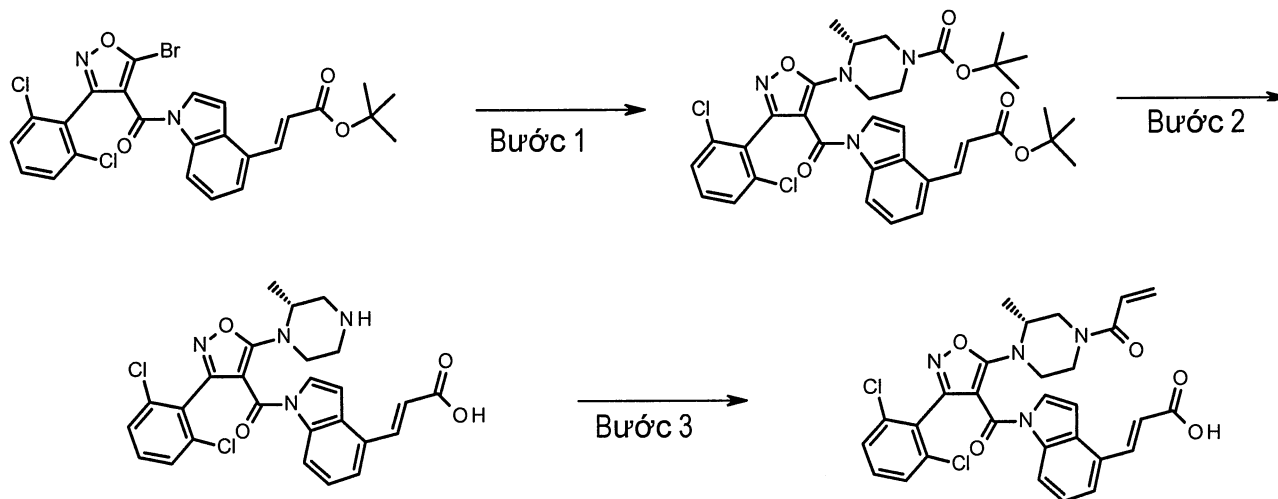
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 139.

Bảng 78

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
140	Axit (2E)-3-[1-({5-[(3S)-3-(Aminometyl)pyrrolidin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 1,76-1,86(1H,m), 2,07-2,17(1H,m), 2,55-2,64(1H,m), 2,84-2,99(3H,m), 3,44-3,80(3H,m), 6,56(1H,d, $J=16,3$ Hz), 6,71-6,75(1H,m), 7,25-7,52(7H,m), 7,62(1H,d, $J=7,3$ Hz), 7,80(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,09(1H,d, $J=7,9$ Hz). MS(m/z): 525(M+H)$^+$.

[Ví dụ 141] Axit (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-Acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

[Công thức 87]



[Bước 1] tert-butyl (3R)-4-[4-({4-[(1E)-3-tert-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-1H-indol-1-yl}carbonyl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (150mg) thu được ở bước 4 của ví dụ 137 trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung (3R)-1-tert-butoxycarbonyl-3-methylpiperazin (107mg), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch

phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (137mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32-1,37 (3H, m), 1,45-1,48 (9H, m), 1,54-1,57 (9H, m), 2,95-3,31 (2H, m), 3,37-3,66 (2H, m), 3,85-4,35 (3H, m), 6,42-6,46 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,10-7,22 (3H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

MS (m/z): 681 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] Axit (2E)-3-[1-({3-(2,6-diclophenyl)-5-[(2R)-2-metylpiiperazin-1-yl]-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

Dung dịch chứa hợp chất (137mg) thu được ở bước 1 nêu trên trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó rửa giải bằng diclometan và được axit hóa yếu bằng cách bổ sung trietylamin trong khi làm lạnh bằng nước đá. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

[Bước 3] Axit (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-Acryloyl-2-metylpiiperazin-1-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic

Hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên được tạo huyền phù trong diclometan (16ml). Huyền phù này được bổ sung dung dịch nước bão hòa của natri bicarbonat (8ml) và acryloyl clorua (0,034ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Acryloyl clorua (0,034ml) được bổ sung thêm vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (86,4mg).

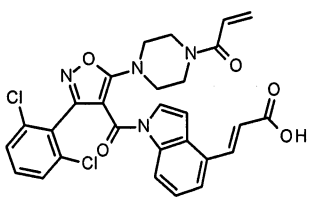
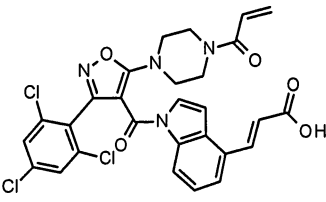
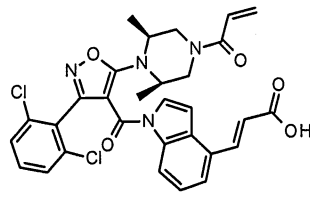
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,19 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,87-3,11 (1H, m), 3,46-3,61 (2H, m), 3,94-4,30 (4H, m), 5,70 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,11-6,21 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J =$

16,3 Hz), 6,71-6,83 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,31-7,47 (4H, m), 7,59 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 12,48 (1H, s).

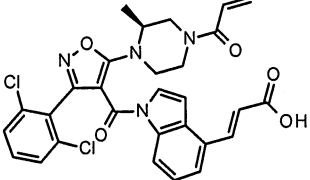
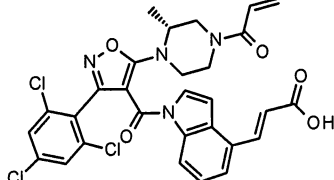
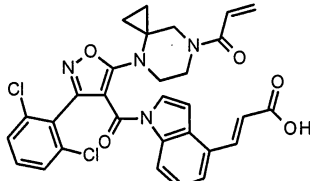
MS (m/z): 579 (M+H)⁺.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 141.

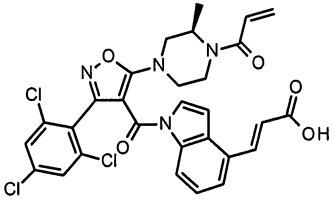
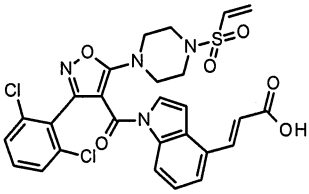
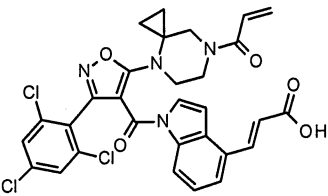
Bảng 79

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
142	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 3,46-3,57(4H,m), 3,60-3,74(4H,m), 5,69(1H,dd,J=2,4,10,3Hz), 6,12(1H,dd,J=2,1,16,6Hz), 6,58(1H,d,J=15,7Hz), 6,77(1H,dd,J=10,3,16,9Hz), 6,85(1H,d,J=3,6Hz), 7,33(1H,t,J=7,9Hz), 7,36-7,46(3H,m), 7,60(1H,d,J=3,6Hz), 7,65(1H,d,J=7,3Hz), 7,84(1H,d,J=15,7Hz), 8,10(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 565(M+H)$^+$.
143	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloylpiperazin-1-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 3,45-3,54(4H,m), 3,60-3,70(4H,m), 5,69(1H,dd,J=2,4,10,3Hz), 6,12(1H,dd,J=2,4,16,3Hz), 6,60(1H,d,J=16,3Hz), 6,76(1H,dd,J=10,6,16,6Hz), 6,91(1H,d,J=3,6Hz), 7,34(1H,t,J=8,2Hz), 7,62(1H,d,J=3,6Hz), 7,66-7,71(3H,m), 7,87(1H,d,J=16,3Hz), 8,09(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 601(M+H)$^+$.
144	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloyl-cis-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}$ 1,23(6H,m), 3,04-3,11(1H,m), 3,42-3,52(1H,m), 3,98-4,34(4H,m), 5,74(1H,dd,J=2,1,10,6Hz), 6,21(1H,dd,J=2,1,16,6Hz), 6,57(1H,d,J=16,3Hz), 6,85(2H,dd,J=11,2,16,0Hz), 7,33(2H,t,J=7,9Hz), 7,37-7,42(2H,m), 7,58(1H,d,J=3,6Hz), 7,63(1H,d,J=7,9Hz), 7,79(1H,d,J=16,3Hz), 8,09(1H,d,J=7,9Hz). MS(m/z): 593(M+H)$^+$.

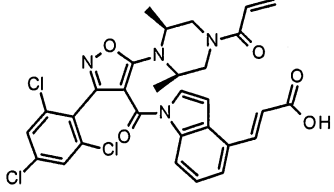
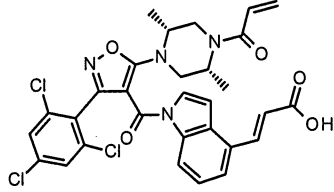
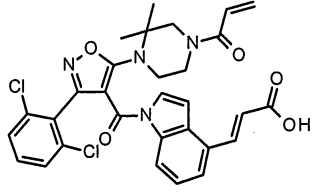
Bảng 80

145	Axit (2E)-3-[1-({5-[(2S)-4-Acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl]-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:1,19(3H,d,J=6,7Hz),2,84-3,16(1H,m),3,26-3,62(2H,m),3,94-4,27(4H,m),5,70(1H,d,J=11,5 Hz),6,15(1H,dd,J=7,6,16,0Hz),6,59(1H,d,J=16,3Hz),6,72-6,84(1H,m),6,85-6,88(1H,m),7,31-7,46(4H,m),7,57-7,60(1H,m),7,66(1H,d,J=7,9Hz),7,84(1H,d,J=15,7Hz),8,10(1H,d,J=8,5Hz),12,48(1H,s). MS(m/z):579(M+H)⁺.
146	Axit (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-Acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:0,89(1H,t,J=6,3Hz),1,34(3H,d,J=6,3Hz),3,42-4,15(4H,m),4,32-4,65(2H,m),5,77(1H,d,J=10,3 Hz),6,37(1H,d,J=16,9Hz),6,46-6,60(2H,m),6,70(1H,s),7,23(2H,s),7,33-7,42(2H,m),7,55(1H,d,J=7,3Hz),8,06(1H,d,J=14,5Hz),8,24(1H,d,J=8,5Hz).
147	Axit (2E)-3-(1-{[5-[7-Acryloyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:0,82-0,92(2H,m),1,01-1,09(2H,m),3,36-3,58(4H,m),3,68-3,78(2H,m),5,67(1H,d,J=10,3 Hz),6,07-6,17(1H,m),6,60(1H,d,J=16,3 Hz),6,67-6,81(1H,m),6,90-6,96(1H,m),7,34(1H,t,J=7,9Hz),7,39-7,52(3H,m),7,62-7,71(2H,m),7,87(1H,d,J=16,3 Hz),8,07(1H,d,J=8,5Hz),12,48(1H,s). MS(m/z):591(M+H)⁺.

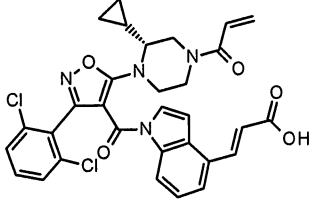
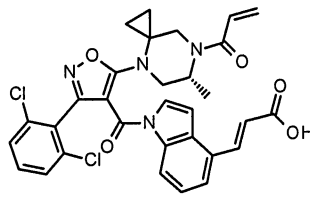
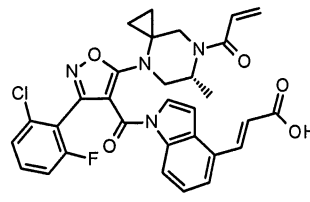
Bảng 81

148	Axit (2E)-3-[1-({5-[(3R)-4-Acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl]3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:0,88(1H,t,J=6,3Hz),1,25-1,31(2H,m),1,37(3H,d,J=6,3Hz),3,19-3,54(2H,m),3,77-3,90(2H,m),5,75(1H,d,J=10,3Hz),6,34(1H,d,J=16,9Hz),6,48-6,57(2H,m),6,67-6,71(1H,m),7,18-7,30(2H,m),7,32-7,41(2H,m),7,55(1H,d,J=7,9Hz),8,06(1H,d,J=15,7Hz),8,24(1H,d,J=7,9Hz).
149	Axit (2E)-3-[1-({3-(2,6-diclophenyl)-5-[4-(ethenylsulfonyl)piperazin-1-yl]-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	¹H-NMR(DMSO-d₆)δ:3,10-3,16(4H,m),3,52-3,61(4H,m),6,12(1H,d,J=16,9Hz),6,22(1H,d,J=10,3Hz),6,59(1H,d,J=15,7Hz),6,82-6,89(2H,m),7,29-7,47(4H,m),7,57(1H,d,J=3,6Hz),7,66(1H,d,J=7,9Hz),7,84(1H,d,J=15,7Hz),8,07(1H,d,J=8,5Hz). MS(m/z):601(M+H)⁺.
150	Axit (2E)-3-(1-{[5-[7-Acryloyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	¹H-NMR(CDCl₃)δ:0,86-0,93(2H,m),1,01-1,13(2H,m),1,23-1,30(2H,m),3,53-3,76(4H,m),5,73(1H,d,J=10,3Hz),6,27-6,50(2H,m),6,55(1H,d,J=15,7Hz),6,73(1H,brs),7,22-7,38(4H,m),7,56(1H,d,J=7,3Hz),8,07(1H,d,J=16,3Hz),8,22(1H,d,J=8,5Hz).

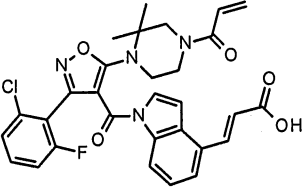
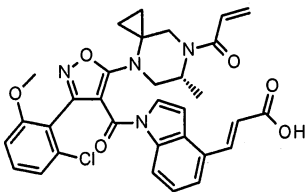
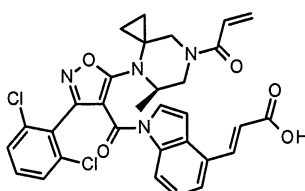
Bảng 82

151	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloyl-cis-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 0,88(1H,t,J=7,0Hz), 1,26(1H,t,J=7,3Hz), 1,38(6H,d,J=6,7Hz), 3,09-3,19(1H,m), 3,53-3,87(1H,m), 4,26-4,56(2H,m), 5,78-5,82(1H,m), 6,42(1H,dd,J=16,9,1,8Hz), 6,50-6,62(2H,m), 6,66(1H,d,J=3,6Hz), 7,18(2H,s), 7,32-7,38(2H,m), 7,54(1H,d,J=7,9Hz), 8,04(1H,d,J=15,7Hz), 8,23(1H,d,J=8,5Hz).
152	Axit (2E)-3-[1-(5-[(2R,5R)-4-Acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,19(3H,d,J=6,0Hz), 1,24-1,28(2H,m), 1,33(3H,d,J=6,0Hz), 3,21(1H,dd,J=14,5,10,3Hz), 3,92-4,02(1H,m), 4,22-4,30(1H,m), 4,50-4,60(1H,m), 5,79(1H,d,J=10,9Hz), 6,42-6,57(3H,m), 6,61(1H,d,J=3,6Hz), 7,17(2H,s), 7,30-7,37(2H,m), 7,52(1H,d,J=7,3Hz), 8,03(1H,d,J=15,7Hz), 8,21(1H,d,J=8,5Hz).
153	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloyl-2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR($\text{DMSO}-d_6$)δ: 1,43-1,46(6H,m), 3,35-3,41(3H,m), 3,51-3,57(1H,m), 3,62-3,66(2H,m), 5,68-5,73(1H,m), 6,13-6,19(1H,m), 6,56-6,92(3H,m), 7,34(1H,t,J=8,2Hz), 7,39-7,49(4H,m), 7,67(1H,d,J=7,3Hz), 7,85(1H,d,J=16,3Hz), 8,09(1H,d,J=7,9Hz), 12,48(1H,s). MS(m/z): 593(M+H)$^+$.

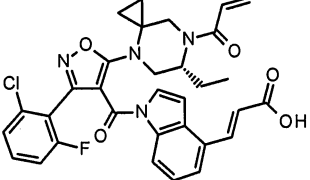
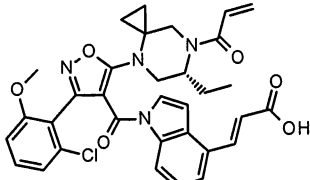
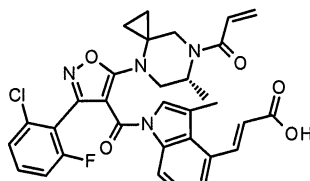
Bảng 83

154	Axit (2E)-3-[1-({5-[(2R)-4-Acryloyl-2-xylopropyl]piperazin-1-yl}-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 0,28-0,40(2H,m), 0,43-0,51(1H,m), 0,55-0,66(1H,m), 1,24-1,28(4H,m), 2,85-3,03(1H,m), 3,46-3,63(1H,m), 4,02-4,15(1H,m), 4,33-4,47(1H,m), 5,65-5,74(1H,m), 6,13(1H,d, $J=16,3$ Hz), 6,60(1H,d, $J=16,3$ Hz), 6,72-6,86(1H,m), 6,95(1H,s), 7,34(1H,t, $J=8,2$ Hz), 7,42(2H,s), 7,50-7,58(2H,m), 7,68(1H,d, $J=7,9$ Hz), 7,86(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,10(1H,d, $J=8,5$ Hz), 12,49(1H,s). MS(m/z): 605(M+H)$^+$.
155	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 0,60-1,45(7H,m), 3,26-3,75(4H,m), 4,29-4,86(1H,m), 5,67(1H,d, $J=10,9$ Hz), 6,12(1H,d, $J=16,3$ Hz), 6,59(1H,d, $J=15,7$ Hz), 6,66-6,79(1H,m), 6,82-7,01(1H,m), 7,24-7,47(3H,m), 7,49-7,61(2H,m), 9,59-9,62(1H,m), 7,85(1H,d, $J=16,3$ Hz), 8,10(1H,d, $J=7,9$ Hz), 12,48(1H,s). MS(m/z): 605(M+H)$^+$.
156	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2-clo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,25-1,34(9H,m), 3,61(1H,d, $J=13,9$ Hz), 3,83-3,94(1H,m), 4,47-4,55(1H,m), 5,72(1H,d, $J=10,3$ Hz), 6,29-6,62(4H,m), 6,83-7,21(4H,m), 7,34(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,52(1H,d, $J=7,3$ Hz), 8,01(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,25(1H,d, $J=7,9$ Hz).

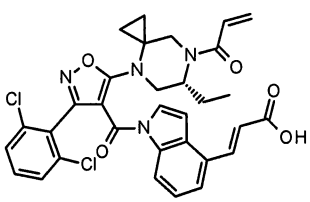
Bảng 84

157	Axit (2E)-3-(1-{[5-(4-Acryloyl-2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-3-(2-clo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 1,60(6H,d,J=13,9Hz), 3,37-3,49(2H,m), 3,53-3,64(3H,m), 3,75(1H,s), 5,76(1H,d,J=11,5Hz), 6,33-6,55(3H,m), 6,68(1H,brs), 6,87-6,95(1H,m), 7,08-7,15(1H,m), 7,20-7,25(1H,m), 7,28-7,39(2H,m), 7,53(1H,d,J=7,9Hz), 8,04(1H,d,J=15,7Hz), 8,23(1H,d,J=7,9Hz).
158	Axit (2E)-3-[1-(5-[(6R)7-Acryloyl-6-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2-clo-6-metoxypheyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	^1H-NMR(CDCl_3)δ: 0,80-1,02(4H,m), 1,31-1,40(3H,m), 2,98-3,11(1H,m), 3,45-3,70(5H,m), 3,92-4,00(2H,m), 5,72(1H,d,J=9,1Hz), 6,27-6,58(4H,m), 6,89-6,98(1H,m), 7,07-7,15(1H,m), 7,24-7,28(2H,m), 7,29-7,36(1H,m), 7,51(1H,d,J=7,9Hz), 8,01(1H,d,J=15,7Hz), 8,30(1H,d,J=8,5Hz).
159	Axit (2E)-3-[1-(5-[(5R)7-Acryloyl-5-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	^1H-NMR($\text{DMSO}-d_6$)δ: 0,85(3H,d,J=6,7Hz), 1,04-1,13(4H,m), 1,21-1,31(4H,m), 3,21-3,32(1H,m), 3,51-4,24(4H,m), 5,65-5,73(1H,m), 6,15(1H,dd,J=2,1,16,6Hz), 6,60(1H,d,J=15,7Hz), 6,66-6,83(1H,m), 6,93(1H,brs), 7,32-7,45(3H,m), 7,59-7,69(3H,m), 7,86(1H,d,J=16,3Hz), 8,06(1H,d,J=7,9Hz), 12,48(1H,brs). MS(m/z): 605(M+H)$^+$.

Bảng 85

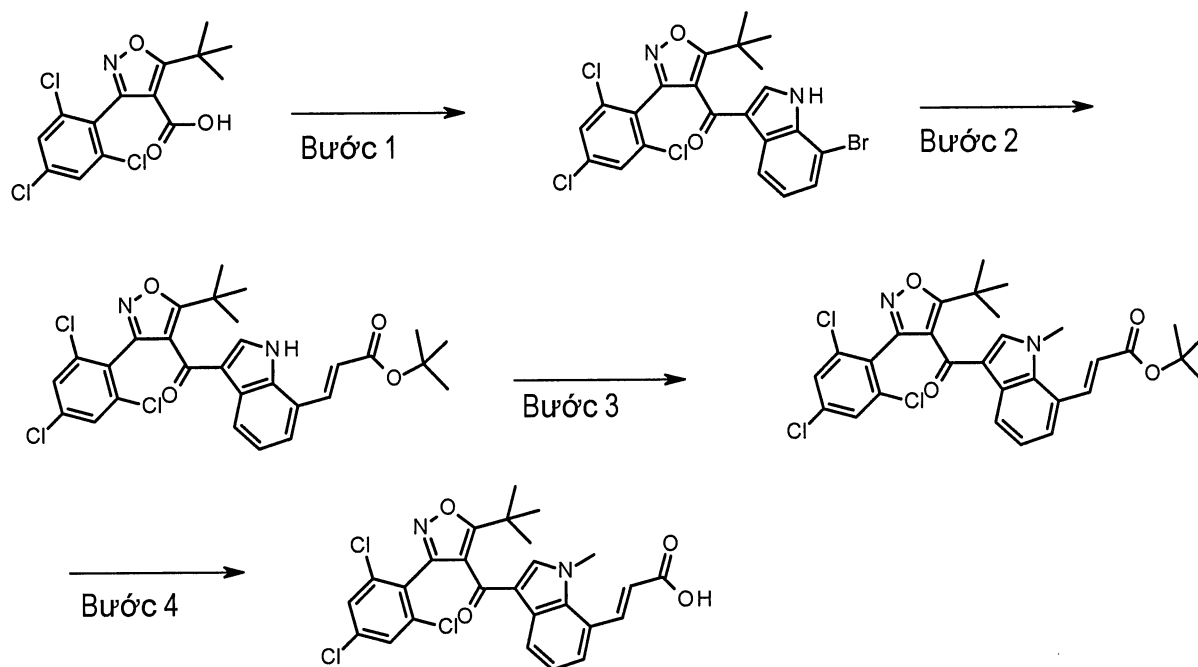
160	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-etyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2-clo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0,71-1,09(6H,m), 1,24-1,30(2H,m), 1,64-1,71(1H,m), 3,56(1H,d, $J=13,3$ Hz), 3,79-4,03(2H,m), 4,17-4,43(1H,m), 5,72(1H,brs), 6,26-6,66(4H,m), 6,87(1H,brs), 7,03-7,21(2H,m), 7,24-7,28(1H,m), 7,34(1H,t, $J=7,9$ Hz), 7,52(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,02(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,24(1H,d, $J=8,5$ Hz).
161	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-etyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2-clo-6-metoxyphenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0,93(3H,t, $J=7,3$ Hz), 1,24-1,34(2H,m), 1,67-2,05(6H,m), 3,47-3,64(3H,m), 3,87-4,13(3H,m), 5,72(1H,brs), 6,27-6,62(4H,m), 6,92-7,16(2H,m), 7,23-7,36(3H,m), 7,51(1H,d, $J=7,3$ Hz), 8,01(1H,d, $J=15,7$ Hz), 8,29(1H,d, $J=7,9$ Hz). MS(m/z): 615(M+H)$^+$.
162	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-metyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2-clo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-3-metyl-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0,74-1,07(4H,m), 1,24-1,40(5H,m), 2,28(3H,s), 2,98-3,07(1H,m), 3,62(1H,d, $J=11,5$ Hz), 3,89-4,02(1H,m), 5,73(1H,d, $J=9,7$ Hz), 6,27-6,49(3H,m), 6,81-7,01(2H,m), 7,04-7,21(2H,m), 7,24-7,35(2H,m), 7,51(1H,d, $J=7,9$ Hz), 8,28(1H,d, $J=8,5$ Hz), 8,40(1H,d, $J=15,7$ Hz).

Bảng 86

163	Axit (2E)-3-[1-({5-[(6R)7-Acryloyl-6-etyl-4,7-diazaspiro[2,5]oct-4-yl]-3-(2,6-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta$: 0,60-0,81(5H,m), 0,98-1,66(4H,m), 3,24-3,41(5H,m), 5,67(1H,dd, $J=2,1$, 10,6Hz), 6,12(1H,dd, $J=2,1$, 16,6Hz), 6,55-6,64(1H,m), 6,68-6,83(1H,m), 6,85-6,99(1H,m), 7,27-7,48(3H,m), 7,51-7,70(3H,m), 7,79-7,91(1H,m), 8,09(1H,d, $J=7,9$Hz), 12,51(1H,brs). MS(m/z): 619(M+H)$^+$.
-----	--	--

[Ví dụ 164] Axit (2E)-3-(3-[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoic

[Công thức 88]



[Bước 1] (7-brom-1H-indol-3-yl)[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]metanon

Dung dịch chứa hợp chất (1,00g) thu được trong ví dụ tham khảo X-5 và N,N-dimetylformamit (10 μ l) trong diclometan (20ml) được bổ sung oxalyl clorua (743mg),

và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được axit clorua.

Dung dịch chứa axit clorua trong diclometan (15ml), nhôm clorua (781mg) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút.

Dung dịch chứa 7-bromoindol (1,16g) trong diclometan (15ml) được bổ sung dung dịch phản ứng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào nước đá và được tách thành hai lớp. Lớp chứa nước được đưa vào chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (514mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 7,18 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (2H, s), 7,45 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,67 (1H, brs).

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(3-{[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (510mg) thu được ở bước 1 nêu trên, tert-butyl acrylat (186mg), N,N-di(propan-2-yl)etylamin (0,33ml), và tris(2-metylphenyl)phosphin (88mg) trong N,N-dimetylformamit (3,5ml) được bổ sung paladi axetat (33mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong 1 giờ sử dụng lò vi sóng. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat và nước muối bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (430mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,55 (9H, s), 6,42 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 7,28 (2H, s), 7,31 (1H, dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,93 (1H, brs).

MS (m/z): 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 3] tert-butyl (2E)-3-(3-[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1-metyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Dung dịch chứa hợp chất (426mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung natri hydrit (55% dầu, 36mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Metyl iodua (0,14ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước đá, nước, và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (354mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,54 (9H, s), 3,99 (3H, s), 6,32 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,25-7,30 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (m/z): 587 ($M+H$) $^+$.

[Bước 4] Axit (2E)-3-(3-[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl)-1-metyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoic

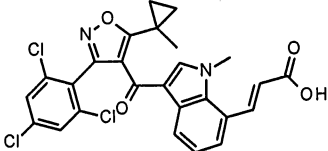
Dung dịch chứa hợp chất (350mg) thu được ở bước 3 nêu trên trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch hỗn hợp chứa nước và diclometan và được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự này và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (260mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 4,00 (3H, s), 6,42 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 7,29 (2H, s), 7,32 (1H, t, $J = 7,9, 3,9$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 15,1$ Hz).

MS (m/z): 531 ($M+H$) $^+$.

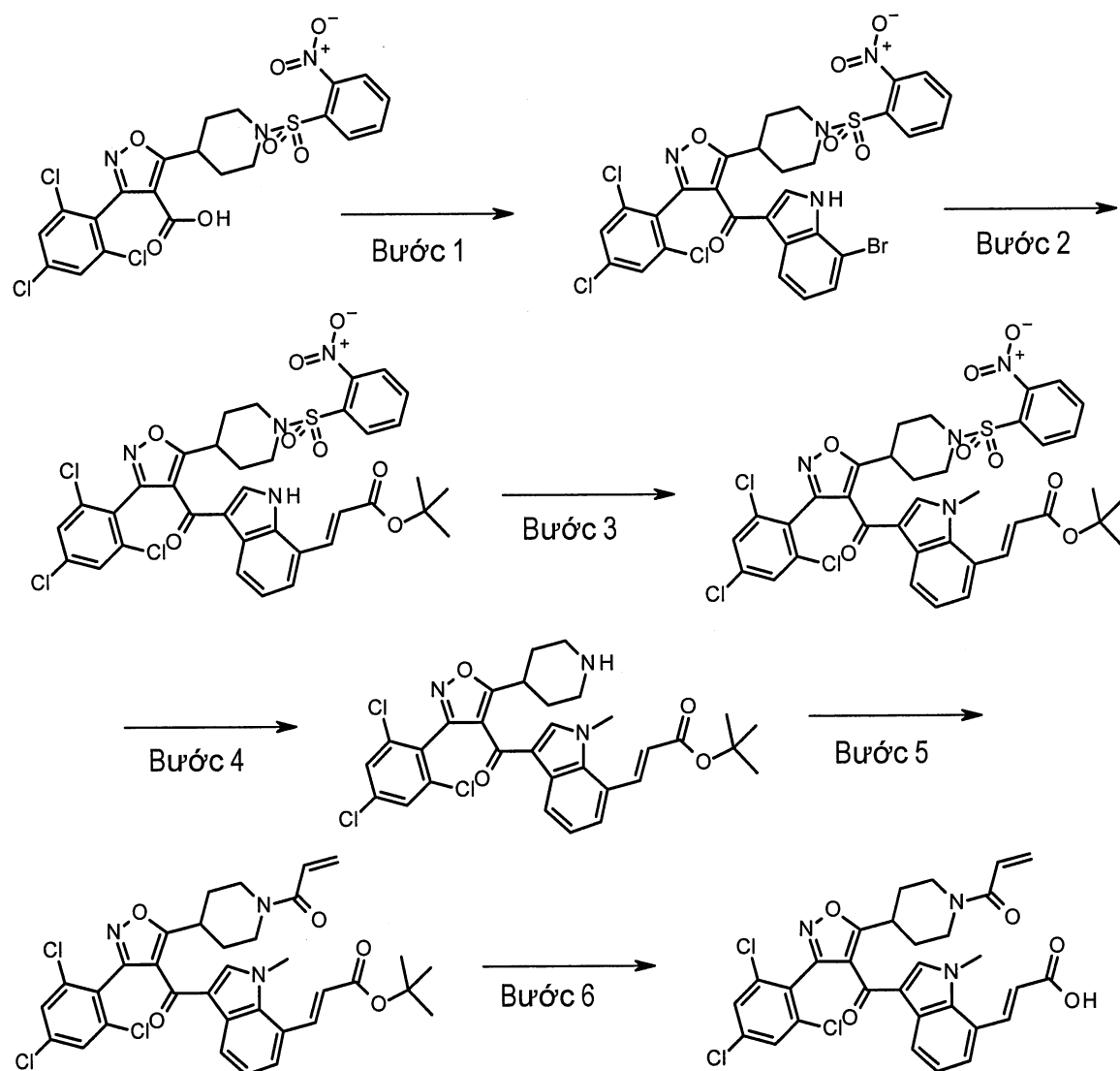
Hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 164.

Bảng 87

Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
165	Axit (2E)-3-(1-metyl-3-{[5-(1-metylxyclopropyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-7-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 0,87(2\text{H}, \text{dd}, J=6,7,3,3\text{Hz}), 1,37(2\text{H}, \text{dd}, J=6,7,4,8\text{Hz}), 1,43(3\text{H}, \text{s}), 4,04(3\text{H}, \text{s}), 6,43(1\text{H}, \text{d}, J=15,7\text{Hz}), 7,29-7,32(3\text{H}, \text{m}), 7,50-7,52(2\text{H}, \text{m}), 8,43(1\text{H}, \text{d}, J=7,9\text{Hz}), 8,53(1\text{H}, \text{d}, J=15,7\text{Hz}).$ $\text{MS}(\text{m/z}): 529(\text{M}+\text{H})^+.$

[Ví dụ 166] Axit (2E)-3-(3-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoic

[Công thức 89]



[Bước 1] (7-brom-1H-indol-3-yl)[5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]metanon

Huyền phù chứa hợp chất (500mg) thu được trong ví dụ tham khảo X-38 trong diclometan (5,35ml) được bổ sung N,N-dimetylformamit (28 μ l) và oxalyl clorua (0,153ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong dòng khí nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (5,35ml). Dung dịch này được bổ sung nhôm clorua (238mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong dòng khí nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 7-Bromoinđol (262mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước đá, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (145mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,08-2,18 (3H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 15,7, 9,1$ Hz), 3,97 (2H, d, $J = 12,7$ Hz), 6,90-7,07 (1H, m), 7,20 (1H, q, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (2H, dd, $J = 15,1, 8,5$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 3,9$ Hz), 7,59-7,77 (2H, m), 7,99-8,03 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,64 (1H, s).

MS (m/z): 739 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Bước 2] tert-butyl (2E)-3-(3-{[5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (76,7mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 2 của ví dụ 164 bằng cách sử dụng hợp chất (145mg) thu được ở bước 1 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s), 2,08-2,16 (4H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,97 (2H, d, $J = 13,4$ Hz), 6,41 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,30-7,32 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 7,69-7,75 (2H, m), 7,81 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,98-8,01 (1H, m), 8,31 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,90 (1H, s).

MS (m/z): 787 (M+H)⁺.

[Bước 3] tert-butyl (2E)-3-(1-methyl-3-{[5-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (44,7mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 164 bằng cách sử dụng hợp chất (76,7mg) thu được ở bước 2 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (9H, s), 2,05-2,12 (4H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,29-3,39 (1H, m), 3,88-4,04 (5H, m), 6,32 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,29-7,33 (3H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,61-7,72 (4H, m), 8,00 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 8,25-8,35 (2H, m).

MS (m/z): 801 (M+H)⁺.

[Bước 4] tert-butyl (2E)-3-(1-methyl-3-{[5-(piperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (26,9mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 94 bằng cách sử dụng hợp chất (44,7mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (9H, s), 2,20-2,30 (4H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 3,11 (1H, q, J = 7,3 Hz), 3,42-3,51 (3H, m), 3,94 (3H, s), 6,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,28-7,35 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,26-8,36 (2H, m).

MS (m/z): 614 (M+H)⁺.

[Bước 5] tert-butyl (2E)-3-(3-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-methyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoat

Hợp chất nêu ở đề mục này (16,6mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 4 của ví dụ 94 bằng cách sử dụng hợp chất (26,9mg) thu được ở bước 4 nêu trên.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (9H, s), 1,93-2,10 (4H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 3,11-3,22 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,01-4,17 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 10,6, 1,5 Hz), 6,27-6,35 (2H, m), 6,59 (1H, dd, J = 16,6, 10,6 Hz), 7,27-7,35 (4H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 8,26-8,38 (2H, m).

MS (m/z): 670 (M+H)⁺.

[Bước 6] Axit (2E)-3-(3-{[5-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-indol-7-yl)prop-2-enoic

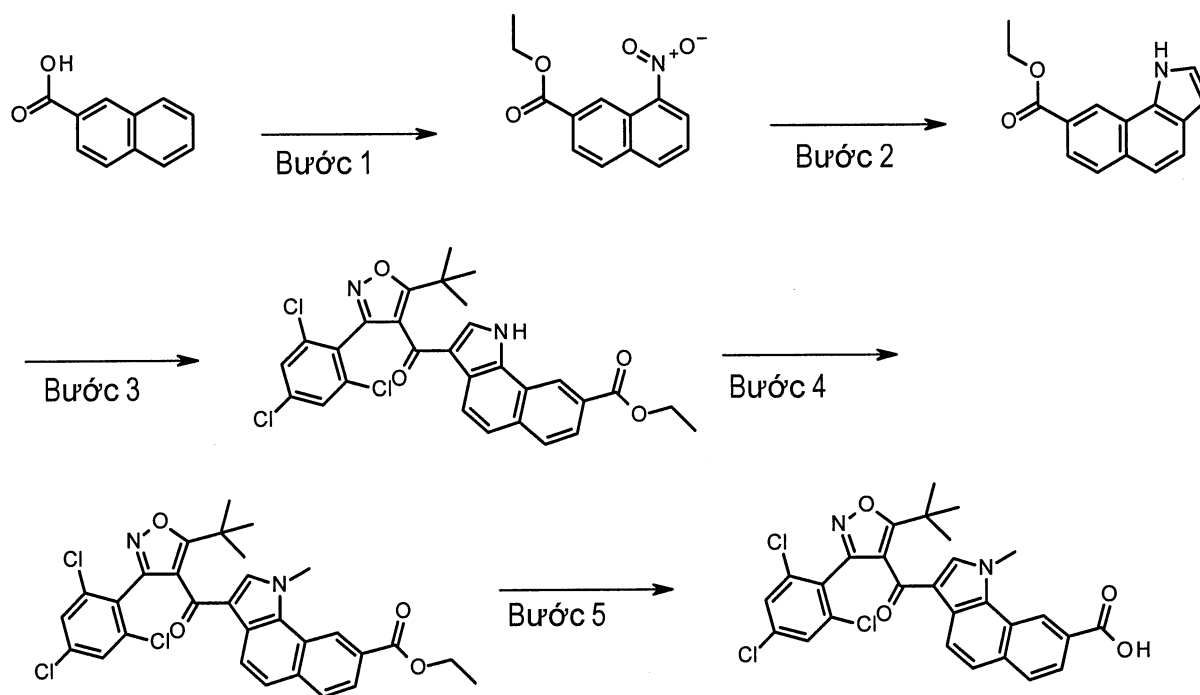
Hợp chất nêu ở đề mục này (10,1mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng hợp chất (16,6mg) thu được ở bước 5 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,61-1,77 (2H, m), 2,00 (2H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,60-2,74 (1H, m), 3,01-3,14 (1H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,98-4,11 (4H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 5,63 (1H, dd, $J = 10,9, 2,4$ Hz), 6,06 (1H, dd, $J = 16,6, 2,1$ Hz), 6,37 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 16,6, 10,6$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,33 (1H, t, $J = 16,0$ Hz), 13,5 (1H, brs).

MS (m/z): 614 ($M+H$) $^+$.

[Ví dụ 167] Axit 3-{[5-*tert*-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-benzo[*g*]indol-8-carboxylic

[Công thức 90]



[Bước 1] Etyl 8-nitronaphthalen-2-carboxylat

Dung dịch chứa axit naphtalen-2-carboxylic (10g) trong anhydrit axetic (105ml) được làm nguội đến -10°C , và dung dịch chứa axit nitric bốc khói (2,71ml) trong anhydrit axetic (13ml) được bổ sung từng giọt vào đó qua 10 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và sau đó được rót vào nước đá. Phần không tan được thu gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa các axit 5- và 8-nitronaphtalen-2-carboxylic (12,6g). Etanol (110ml) và axit sulfuric đậm đặc (1,2ml) được bổ sung vào chất rắn thu được, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và etanol được bổ sung vào phần cặn. Chất rắn thu được được thu gom bằng phép lọc. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,96g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,47 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,27 (1H, t, $J = 3,9$ Hz), 9,27 (1H, s).

[Bước 2] Etyl 1H-benzo[g]indol-8-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (1,0g) thu được ở bước 1 nêu trên trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung từng giọt vinyl magie clorua (14% dung dịch trong tetrahydrofuran, 13,7ml) ở -45°C , và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa, nước muối bão hòa, và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà sau đó được tách thành hai lớp. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (342mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44-1,50 (3H, m), 4,48 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 6,73 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz), 8,86 (1H, s), 9,22 (1H, brs).

[Bước 3] Etyl 3-{[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-benzo[g]indol-8-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất (382mg) thu được trong ví dụ tham khảo X-5 trong toluen (3,84ml) được bổ sung N,N-dimetylformamit (14 μl) và thionyl clorua (0,4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp

suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (6,58ml). Dung dịch này được bổ sung nhôm clorua (219mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút.

Dung dịch chứa hợp chất (262mg) thu được ở bước 2 nêu trên trong diclometan (6,56ml) được bổ sung dung dịch phản ứng trước đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước đá, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61,1mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41-1,52 (12H, m), 4,46 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,79 (1H, s), 9,48 (1H, brs).

[Bước 4] Ethyl 3-{[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-benzo[g]indol-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (46mg) thu được bằng phương pháp tương tự như ở bước 3 của ví dụ 164 bằng cách sử dụng hợp chất (61,1mg) thu được ở bước 3 nêu trên.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39-1,52 (0H, m), 4,31 (3H, s), 4,46 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 4,2$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 9,17 (1H, s).

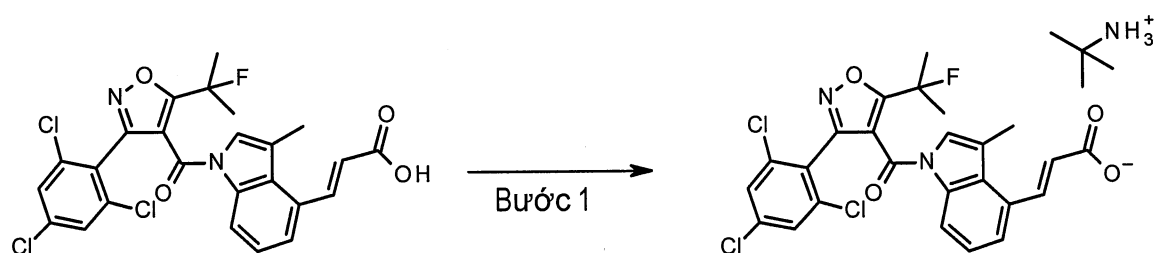
[Bước 5] Axit 3-{[5-tert-butyl-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1-metyl-1H-benzo[g]indol-8-carboxylic

Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất (46mg) thu được ở bước 4 trước đó trong tetrahydrofuran (0,48ml) và metanol (0,48ml) được bổ sung dung dịch nước (0,48ml) của lithi hydroxit (13,4mg) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, và sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được đưa vào chiết bằng ethyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần

cận thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,33 (3H, s), 7,27 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,26 (1H, s).

[Ví dụ 168] Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic [Công thức 91]



[Bước 1] Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

Huyền phù chứa hợp chất (15g) thu được ở bước 2 của ví dụ 21 trong 2-propanol (150ml) được bổ sung dung dịch chứa tert-butylamin (2,94ml) trong tetrahydrofuran (15ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được lọc, và chất rắn thu được được làm khô qua đêm ở 50°C dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,4g).

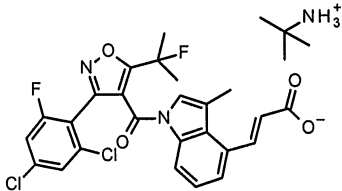
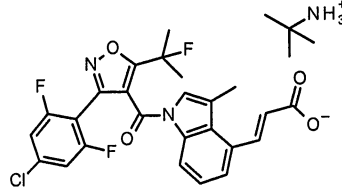
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,20 (9H, s), 1,83 (6H, d, $J = 22,4$ Hz), 2,35 (3H, s), 6,39 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,30 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,85 (2H, s), 7,93 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_4 \times \text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}$: C, 57,20; H, 4,80; Cl, 17,46; F, 3,12; N, 6,90.

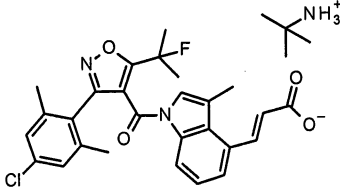
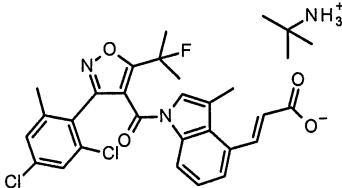
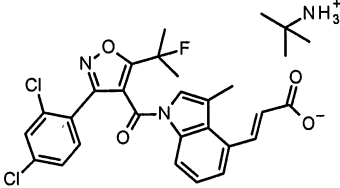
Theo thực nghiệm: C, 57,01; H, 4,93; Cl, 17,65; F, 3,09; N, 6,89.

Các hợp chất dưới đây thu được bằng phương pháp tương tự như trong ví dụ 168.

Bảng 88

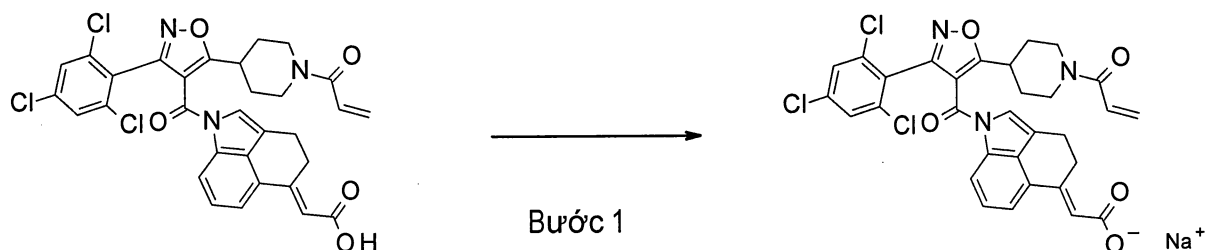
Ví dụ	Tên và cấu trúc	Dữ liệu theo dụng cụ
169	Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}$ δ: 1,19(9H,s), 1,83(6H,d,J=23,0Hz), 2,34(3H,s), 6,40(1H,d,J=15,7Hz), 7,31(1H,t,J=8,2Hz), 7,37(1H,s), 7,56(1H,d,J=7,3Hz), 7,69-7,72(2H,m), 7,95(1H,d,J=15,7Hz), 8,16(1H,d,J=8,5Hz). Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_{12}\text{N} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 58,35; H, 4,98; Cl, 11,88; F, 6,36; N, 7,04. Theo thực nghiệm: C, 58,27; H, 5,13; Cl, 11,98; F, 6,45; N, 6,93.
170	Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[3-(4-Clo-2,6-diflophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}$ δ: 1,21(9H,s), 1,72-1,89(6H,m), 6,42(1H,d,J=15,7Hz), 7,32(1H,t,J=7,9Hz), 7,48(1H,s), 7,56-7,60(3H,m), 7,97(1H,d,J=15,7Hz), 8,18(1H,d,J=7,9Hz). Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_{12}\text{N} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 60,00; H, 5,12; Cl, 6,11; F, 9,82; N, 7,24. Theo thực nghiệm: C, 59,90; H, 4,96; Cl, 6,17; F, 9,72; N, 6,94.

Bảng 89

171	Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[3-(4-Clo-2,6-dimethylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,19(9H,s), 1,81(6H,d,J=22,4Hz), 2,15(6H,s), 2,36(3H,s), 6,38(1H,d,J=15,1Hz), 7,21(2H,brs), 7,28(1H,t,J=8,2Hz), 7,48(1H,s), 7,54(1H,d,J=7,9Hz), 7,95(1H,d,J=15,7Hz), 8,17(1H,d,J=8,5Hz). Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}$: C,65,54;H,6,21;Cl,6,24;F,3,34;N,7,40. Theo thực nghiệm: C,65,50;H,6,22;Cl,6,17;F,3,31;N,7,41.
172	Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-metylphenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,18(9H,s), 1,83(6H,d,J=21,2Hz), 2,25(3H,s), 2,35(3H,s), 6,38(1H,d,J=15,7Hz), 7,29(1H,t,J=7,9Hz), 7,39(1H,s), 7,45-7,57(3H,m), 7,94(1H,d,J=15,1Hz), 8,17(1H,d,J=7,9Hz). Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}$: C,61,22;H,5,48;Cl,12,05;F,3,23;N,7,14. Theo thực nghiệm: C,60,94;H,5,42;Cl,11,97;F,3,20;N,7,15.
173	Muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic 	$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta$: 1,20(9H,s), 1,82(6H,d,J=21,8Hz), 2,30(3H,s), 6,39(1H,d,J=15,7Hz), 7,30(1H,t,J=8,2Hz), 7,44(1H,s), 7,53-7,57(2H,m), 7,64(1H,d,J=8,5Hz), 7,72(1H,d,J=1,8Hz), 7,93(1H,d,J=15,7Hz), 8,18(1H,d,J=7,9Hz). Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}$: C,60,63;H,5,26;Cl,12,34;F,3,31;N,7,31. Theo thực nghiệm: C,60,37;H,5,26;Cl,12,18;F,3,26;N,7,32.

[Ví dụ 174] Muối natri của axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

[Công thức 92]



[Bước 1] Muối natri của axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Huyền phù chứa hợp chất (1,28g) thu được ở bước 5 của ví dụ 94 trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 1N trong ethanol (1,8ml), và hỗn hợp này được khuấy. Sau khi xác nhận sự hòa tan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô. Sau khi bổ sung ethanol (10ml) vào đó, dung môi được chưng cất lại dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô. Ethanol (10ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 40°C. Etyl axetat (20ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat. Chất rắn thu được được làm khô trong không khí qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,02g).

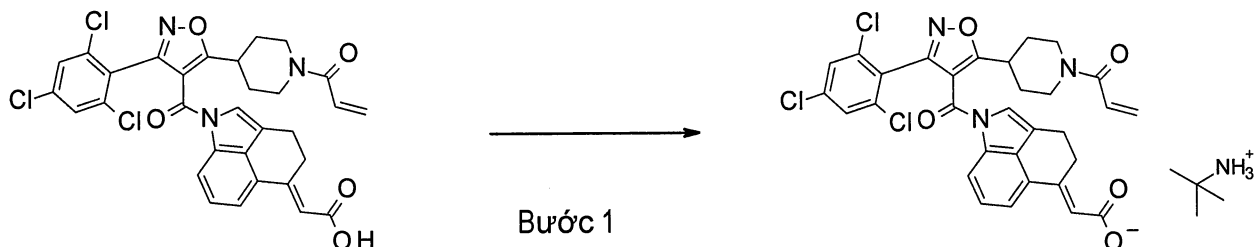
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,63-1,80 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,71-2,80 (1H, m), 3,11-3,19 (3H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 5,67 (1H, dd, $J = 10,3, 2,4$ Hz), 6,10 (1H, dd, $J = 16,4, 2,4$ Hz), 6,38 (1H, s), 6,82 (1H, dd, $J = 16,4, 10,3$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,28 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times \text{Na}$: C, 57,56; H, 3,58; Cl, 16,44; N, 6,50; Na, 3,55.

Theo thực nghiệm: C, 56,69; H, 3,79; Cl, 16,13; N, 6,28; Na, 3,53.

[Ví dụ 175] Muối tert-butylamin của axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

[Công thức 93]



[Bước 1] Muối tert-butylamin của axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-trichlorophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

Hợp chất (0,64g) thu được ở bước 5 của ví dụ 94 được bổ sung dung dịch 1mol/L của tert-butylamin trong tetrahydrofuran (1,05ml), và hợp chất được hòa tan bằng heating. Etyl axetat (10ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày với tấm chắn sáng. Dung môi được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được làm khô. Sau đó, chất rắn được tạo huyền phù bằng cách bổ sung etyl axetat. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat. Chất rắn thu được được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,21 (9H, s), 1,68-1,77 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,67 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,71-2,79 (1H, m), 3,11-3,22 (3H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 4,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,67 (1H, dd, $J = 10,6, 2,1$ Hz), 6,10 (1H, d, $J = 16,4, 2,4$ Hz), 6,44 (1H, s), 6,81 (1H, dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,30 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,81 (2H, s), 7,89 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Theo lý thuyết đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5 \times \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$: C, 60,22; H, 5,05; Cl, 15,24; N, 8,03.

Theo thực nghiệm: C, 59,61; H, 5,05; Cl, 15,29; N, 7,89.

[Ví dụ thử nghiệm 1] Đánh giá hoạt tính ức chế các enzym IDH1R132H và IDH1R132C.

Protein IDH1R132H và protein IDH1R132C được điều chế như sau: gen IDH1R132H hoặc IDH1R132C được tích hợp vào vector pET24b(+)(Novagen) để điều

chế cấu trúc dung hợp đầu chặn mạch C- của 6 đuôi histidin. Sau khi chuyển nạp Rosetta 2 (DE3) *E. coli*, sự biểu hiện protein này được kích ứng bởi IPTG. *E. coli* được thu gom và được đồng nhất hóa, tiếp theo là tinh chế ái lực 6 protein dung hợp histidin bằng cách sử dụng các cột HisTrap HP (GE Healthcare Japan Corp.) và tinh chế lọc gel bằng cách sử dụng các cột Superdex 200 (GE Healthcare Japan Corp.) để thu được protein IDH1R132H hoặc IDH1R132C protein cần thiết.

Mỗi IDH1R132H và IDH1R132C chuyển hóa 2-oxoglutarat và NADPH thành D-2-hydroxyglutarat (2-HG) và NADP⁺. Do vậy, hoạt tính của các enzym IDH1R132H và IDH1R132C có thể được đánh giá bằng cách dò các mức NADPH.

Việc đánh giá hoạt tính ức chế enzym được thực hiện như sau: 40μl mỗi dung dịch phản ứng chứa nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất (100mM Tris-HCl (độ pH 7,5), 150mM NaCl, 20mM MgCl₂, 0,5mg/ml albumin huyết thanh bò, 1mM glutathion đã được khử, 40μM NADPH, 0,5mM 2-oxoglutarat, 0,5% dimetyl sulfoxit, 50000 đến 0,128nM hợp chất, và 12nM IDH1R132H hoặc 10nM IDH1R132C dùng làm enzym) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa loại 384 lỗ (Greiner Bio One International GmbH, #781096) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng. Trong khi huỳnh quang thu được từ NADPH được theo dõi theo định kỳ, phản ứng đã được chấm dứt bằng cách bổ sung 5μL EDTA 0,5M trước khi dùng NADPH. 5μL thuốc thử WST-8 (Dojindo Laboratories, #CK04) được bổ sung vào và trộn với nó. 15 phút sau, độ hấp thụ ở 450nm được đo bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa (PerkinElmer, Inc., EnVision). Trị số hấp thụ quan sát được phản ánh lượng dư của NADPH. Từ dữ liệu hấp thụ, hoạt tính chất ức chế enzym của mỗi hợp chất ở mỗi nồng độ được tính toán và phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích thống kê y học GraphPad Prism để tính giá trị IC₅₀.

Các kết quả được thể hiện trong các bảng từ 90 đến 93.

Bảng 90

	Ví dụ thử nghiệm 1			Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3		Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C						
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
1	10	56		33	33		79	21
2	7	47		21	18		24	18
3	7	64			60			42
4	8	56		14	27		25	15
5	11	62			42			
6	17	151			459			
7	11	152			787			
8	8	55		21	22		68	67
9	28	107			1271			
10	18	179		73	50		152	27
11	13	112	>	400	345	>	900	57
12	16	144		31	24		60	7
13	18	148		55	51		151	28
14	14	110			32			
15	12	106			37			
16	15	107		73	89		143	32
17	24	201			242			
18	19	162		121	136		447	56
19	16	169		96	64		65	79
20	27	267			435			
21	12	95		49	56		58	14
22	31	189		110	109		159	13
23	6	75			709			
24	30	182			255			
25	30	326			248			
26	38	253			248			
27	11	160			128			
28	8	90			401			
29	14	102			94			39
30	12	114			350			
31	7	57			24			
32	43	176			413			
33	20	193		32	43		30	15
34	53	364			209			55
35	31	161			244			64

	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3	Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C				
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
36	13	109	137	170	191	43
37	13	117		149		35
38	34	234		200		61
39	12	168		389		
40	21	159	39	57	62	18
41	52	280	230	254	320	
42	50	217		178		84
43	18	139	49	63	72	54
44	22	189	177	194	257	72
45	13	114	42	60	78	
46	28	197	294	459	657	69
47	13	98	33	62	42	17
48	29	193	134	115	216	72
49	9	79	89	119	51	44
50	11	104	127	173	175	84
51	15	115	165	83	271	52
52	17	136		263		71
53	17	163		146		60
54	17	109	168	90	172	16

Bảng 91

	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3	Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C				
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
55	14	125	96	62	130	15
56	15	107		52		28
57	10	98	37	26	61	12
58	27	178		295		
59	15	117	52	56	66	10
60	18	116	126	92	299	9
61	36	300		337		63
62	20	155	165	69	178	10
63	15	145	184	193	290	31
64	252	888		> 2000		
65	22	198	68	93	263	65
66	14	122		59		49
67	17	154	68	95	250	27
68	15	125	33	32	30	47
69	18	168	181	197	534	20
70	16	153	91	71	175	41
71	81	646				
72	25	201	52	59	77	46
73	43	208	14	7	15	
74	20	175		118		20
75	11	118		138		
76	6	94		118		
77	8	94		428		
78	33	192	204	281	518	50
79	21	161	26	35	26	15
80	49	335	147	99	144	
81	26	163	24	31	30	15
82	13	96		10		
83	11	87	43	33	168	23
84	15	80		15		
85	14	99		9,0		
86	8	79		33		
87	34	145		71		68
88	23	158	70	61	190	
89	50	185		37		
90	7	59	65	36	372	
91	21	120		23		

	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3	Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C				
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
92	10	80		9		
93	12	85	51,0	42	87	119
94	24	159	32	3	262	1
95	6	67		89		44
96	149	422		290		
97	19	164		162		
98	19	116		34		
99	142	272	167	34	287	15
100	37	189	41	28	36	75
101	16	189		32		
102	53	117	> 400	50	> 900	
103	25	114		506		90
104	32	93	45	7	129	8
105	519	567		32		27
106	64	149	143	23	192	12
107	66	169	94	11	137	18
108	35	149	> 400	38	> 900	58

Bảng 92

	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3		Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C					
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
109	127	243		45			23
110	158	316		48			52
111	69	188		10			
112	31	115	196	12	>	900	15
113	27	104	40	2		245	13
114	21	81	34	3		35	12
115	147	301		32			12
116	440	471		42			57
117	23	117	32	2		75	10
118	509	625		97			87
119	73	190		30			12
120	119	357		51			31
121	43	110	74	8	>	900	8
122	32	94	43	6		141	29
123	28	149	24	13	>	900	
124	61	125	161	22	>	900	
125	355	454		78			72
126	37	149		8			
127	46	139	51	6		133	1
128	38	91	40	3	>	900	1
129	85	182	214	10,0		245	
130	60	143	150	14	>	900	5
131	62	133	62	4		272	3
132	162	279		28			
133	10	93		390			
134	31	143		347			
135	14	122		376			
136	27	140		335			
137	28	189		299			
138	12	88		288			
139	183	373		339			
140	256	1038		0			
141	160	137	> 2000	190	>	900	36
142	83	123		134			56
143	116	150		148			60
144	71	151		107			34
145	80	214		820			56

	Ví dụ thử nghiệm 1			Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3		Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C						
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
146	176	144			104			38
147	20	78	>	400	219	>	900	18
148	167	225			114			50
149	16	132			278			96
150	26	98		214	41	>	900	18
151	98	168			41			60
152	144	222			276			87
153	88	130			166			
154	299	235			294			45
155	20	122		245	55	>	900	41
156	41	167			167			60
157	314	256			265			89
158	64	179			178			62
159	11	84	>	400	138	>	900	30
160	26	81	>	400	106	>	900	47
161	35	98			121			72
162	20	95	>	400	253	>	900	

Bảng 93

	Ví dụ thử nghiệm 1		Ví dụ thử nghiệm 2	Ví dụ thử nghiệm 3		Ví dụ thử nghiệm 4	Ví dụ thử nghiệm 5
	IDH1 R132H	IDH1 R132C					
Ví dụ	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)	IC50 (nM)		IC50 (nM)	Tỉ lệ (%)
163	16	98	206	45		498	33
164	11	95	255	330		674	89
165	10	81	127	186		211	
166	54	141	> 400	299	>	900	81
167	37	196		195			87
168							13
169							17
170							35
171							22
172							8
173							2

[Ví dụ thử nghiệm 2] Đánh giá hoạt tính chất ức chế sự sản sinh 2-HG (2-hydroxyglutarat) bằng cách sử dụng các tế bào TF-1 biểu hiện IDH1R132H.

Dòng tế bào tăng hồng-bạch cầu TF-1 ở người (American Type Culture Collection) được nuôi cấy trong môi trường RPMI (Life Technologies Corp., #11875-093) chứa 10% (nồng độ cuối cùng) huyết thanh bào thai bò (Hyclone, #SH30070,03) và 2ng/ml GM-CSF người tái tổ hợp (yếu tố kích thích tạo đại tràng bào granuloxyt) (R&D Systems, Inc., #215-GM-050) (sau đây, được gọi là môi trường tăng trưởng A). Dòng tế bào TF-1 chứa IDH1R132H được điều chế như sau: DNA mã hóa IDH1 R132H đột biến của IDH1 người được nhân dòng vào vector pMSCVpuro retrovirus (Clontech Laboratories, Inc., #634-401). Các tế bào PT67 (Clontech Laboratories, Inc., #634-401) được chuyển nhiễm vào vector được kết cấu pMSCVpuro-IDH1R132H bằng cách sử dụng phương pháp lipofection (Invitrogen Corp., #15338-100) sao cho các virus được tạo ra và tiết vào dịch nổi. Dịch nổi nuôi cấy chứa virus được li tâm 2000 vòng/phút trong 20 phút, và dịch nổi li tâm thu được được sử dụng làm dung dịch virus. 1200000 tế bào TF-1 được tạo huyền phù trong 6ml môi trường sinh trưởng

A và được cho vào đĩa trên đĩa loại 10cm (IWAKI, #3020-100). 4ml dung dịch virus được trộn với Polybren (Sigma-Aldrich Corp.) ở nồng độ cuối là 4 µg/ml được bổ sung vào đó. Sau khi nhiễm virus, các tế bào biểu hiện IDH1R132H được chọn trong môi trường sinh trưởng chứa 2µg/ml (nồng độ cuối) puromycin (Invitrogen Corp., #ant-pr) và tiếp theo được nhân dòng vô tính bằng phương pháp pha loãng giới hạn để tạo ra dòng tế bào biểu hiện TF-1 IDH1R132H là TF-1/IDH1R132H.

40000 tế bào/190µl tế bào TF-1/IDH1R132H trong môi trường sinh trưởng A được cấy với lượng 190µl/lỗ vào đĩa loại 96 lỗ (IWAKI, #3860-096). Sau đó, 10µl dung dịch chứa mỗi hợp chất được pha loãng đến nồng độ định trước bằng môi trường sinh trưởng A được bổ sung vào mỗi lỗ, và các tế bào được ủ ở 37°C trong 2 ngày trong môi trường 5% CO₂. Sau khi ủ, 100µl dịch nuôi cấy được chuyển nạp từ mỗi lỗ vào đĩa đáy tròn có 96 lỗ (Corning Inc., #3799). Đĩa này được li tâm với tốc độ 2000 vòng/phút trong 3 phút, và sau đó, 50µl dịch nổi trong mỗi lỗ được phân tán vào mỗi ống 1,5mL (Sarstedt K.K., #72,690,001S). 200µl etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., #057-00456) được bổ sung vào mỗi ống, và ống này được khuấy trong 30 giây bằng cách sử dụng thiết bị trộn xoáy (Pasolina, #NS-8) và sau đó được ủ ở -80°C trong 1 giờ. Sau đó, 150µl nước siêu tinh khiết được bổ sung vào mỗi ống, và ống này được khuấy trong 30 giây bằng cách sử dụng thiết bị trộn xoáy và được cất giữ ở -20°C. Các dung dịch đã được cất giữ được làm tan băng ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng dung dịch nội chuẩn (3-hydroxyglutarat (3-HG)), và được điều chế thành các mẫu để đo nồng độ bằng cách chiết pha rắn (Oasis MAX µElution (Waters Corp.)). 10µl mỗi trong số các mẫu này được tiêm vào UPLC (Waters Corp.). 50% metanol chứa 0,5% axit formic được sử dụng làm pha động (tốc độ chảy: 0,6ml/phút), và chất phân tích được tách bằng cách sử dụng cột phân tích (Hypercarb (2,0 x 150mM, cỡ hạt: 5µm, Thermo Fisher Scientific Inc.)) được duy trì ở 40°C, và sau đó được đưa vào thiết bị khối phổ kế (Xevo TQ MS (Waters Corp.)). Các ion sản phẩm có tỷ lệ khối lượng trên điện tích là 129 (thời gian lưu: 1,0 phút) được sinh ra từ các anion (tỷ lệ khối lượng trên điện tích: 147) bắt nguồn từ 2-HG được ion hóa bằng phương pháp ion hóa điện tử phun được quan sát, và các nồng độ 2-HG trong các dung dịch được tính từ đường cong chuẩn hóa được điều chế từ dung dịch 2-HG chuẩn.

Nồng độ mà mỗi hợp chất kìm hãm 50% sự sản sinh 2-HG (trị số IC₅₀) được tính bằng đồ thị logarit riêng của các nồng độ hợp chất so với nồng độ 2-HG tương ứng ở mỗi nồng độ (% so với nồng độ 2-HG trong các tế bào mà không bổ sung hợp chất).

Các kết quả được thể hiện ở các bảng 90 đến 93 trên đây.

[Ví dụ thử nghiệm 3] Đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh 2-HG bằng cách sử dụng tế bào HT1080

Dòng tế bào sacoma xơ người HT-1080 (American Type Culture Collection), mà biểu hiện đột biến IDH1R132C của IDH1 được nuôi cấy trong môi trường RPMI (Life Technologies Corp., #11875-093) chứa 10% (nồng độ cuối) huyết thanh bào thai bò (Hyclone, #SH30070,03 (sau đây, được gọi là môi trường sinh trưởng B). 2000 tế bào/100μl tế bào HT-1080 trong môi trường sinh trưởng A được cấy với nồng độ 100μl/lỗ vào đĩa có 96 lỗ (IWAKI, #3860-096). Sau khi nuôi cấy trong 1 ngày, dịch nổi nuôi cấy được loại bỏ khỏi mỗi lỗ. 100μl môi trường sinh trưởng B được bổ sung vào mỗi lỗ, và môi trường sinh trưởng B được bổ sung lại được loại bỏ. Sau đó, 100μl môi trường sinh trưởng B được bổ sung vào mỗi lỗ, ngoài ra 25μl dung dịch chứa mỗi hợp chất được pha loãng đến nồng độ định trước bằng môi trường sinh trưởng B được bổ sung vào mỗi lỗ, và các tế bào này được ủ ở 37°C trong 2 ngày trong môi trường 5% CO₂. Sau khi ủ, 90μL dịch nổi nuôi cấy được chuyển nạp từ mỗi lỗ sang đĩa đáy tròn có 96 lỗ (Corning Inc., #3363). Đĩa này được li tâm ở 2000 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 3 phút, và sau đó, 50μl dịch nổi trong mỗi lỗ được phân tán vào mỗi lỗ của đĩa có 96 lỗ sâu (Porvair plc, #219009). Đĩa này được khuấy bằng cách sử dụng 200μl metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., #131-01826) và dùng pipet và sau đó được ủ ở -80°C trong 20 đến 60 phút. Sau đó, 150μL nước siêu tinh khiết được bổ sung vào mỗi lỗ, và hỗn hợp này được khuấy bằng pipet và được cất giữ ở -20°C.

Các dung dịch đã được cất giữ được làm tan băng ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các nồng độ 2-HG trong các dung dịch được tính theo cùng cách thức như ở ví dụ thử nghiệm 2. Nồng độ mà mỗi hợp chất kìm hãm 50% sự sản sinh 2-HG (trị số IC₅₀) được tính bằng đồ thị logarit riêng của các nồng độ hợp chất đối với nồng độ 2-HG tương ứng ở mỗi nồng độ (% so với nồng độ 2-HG trong các tế bào không bổ sung hợp chất).

Các kết quả được thể hiện trong các bảng 90 đến 93 trên đây.

[Ví dụ thử nghiệm 4] Đánh giá hoạt tính ức chế của sự sinh trưởng tế bào TF-1/IDH1R132H

30ml huyền phù tế bào chứa các tế bào TF-1/IDH1R132H được nuôi cấy trong môi trường sinh trưởng A được phân tán vào mỗi ống loại 50ml (IWAKI, #2345-050). Ống này được li tâm ở 1200 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi được loại bỏ. Các tế bào được tạo huyền phù trong 30ml môi trường sinh trưởng B và được li tâm ở 1200 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi được loại bỏ. Công đoạn này được lặp lại 2 lần nữa. Các tế bào TF-1/IDH1R132H thu được được điều chỉnh đến mật độ tế bào là 2000 tế bào/100 μ l bằng môi trường sinh trưởng B.

Môi trường RPMI chứa 10% (nồng độ cuối) huyết thanh bào thai bò và 4,44 pg/ml GM-CSF tái tổ hợp người (sau đây, được gọi là môi trường sinh trưởng C) được điều chế. 90 μ l môi trường sinh trưởng C được phân tán vào mỗi lỗ của đĩa loại 96 lỗ (COSTAR, #3904). Sau đó, 10 μ l dung dịch chứa mỗi hợp chất được pha loãng đến nồng độ định trước bằng môi trường sinh trưởng B được bổ sung vào mỗi lỗ. 100 μ l huyền phù tế bào TF-1/IDH1R132H đã được điều chế được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ ở 37°C trong 2 tuần trong môi trường 5% CO₂. Sau khi ủ, các tế bào này được phản ứng bằng cách sử dụng hệ thống thử nghiệm huỳnh quang 1 bước ATPlite (PerkinElmer, Inc., #6016739) theo hướng dẫn đi kèm. Sau đó, mức phát ánh sáng của mỗi lỗ được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa (PerkinElmer, Inc., EnVision). Từ các mức phát ánh sáng của nhóm bổ sung hợp chất (T), nhóm không bổ sung hợp chất (C), và nhóm không bổ sung tế bào (B), mức độ nhìn thấy tế bào được tính theo công thức sau:

$$\% \text{ mức độ nhìn thấy tế bào} = (T - B) / (C - B) \times 100$$

Nồng độ mà mỗi hợp chất gây ra sự kìm hãm 50% sự phát triển của các tế bào TF-1/IDH1R132H (trị số GI₅₀) được tính bằng đồ thị logarit riêng của các nồng độ hợp chất đối với mức độ nhìn thấy tế bào ở mỗi nồng độ.

Các kết quả được thể hiện trong các bảng 90 đến 93 trên đây.

[Ví dụ thử nghiệm 5] Đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh 2-HG bằng cách sử dụng chuột nhắt được ghép ngoại lai HT1080

Dòng tế bào sacoma xơ người HT-1080 (American Type Culture Collection) biểu hiện đột biến IDH1R132C của IDH1 được nuôi cấy trong môi trường RPMI (Life Technologies Corp. #11875-093) chứa 10% (nồng độ cuối) huyết thanh bào thai bò (Hyclone #SH30070,03) và penixillin-streptomycin (Life Technologies Corp. #15070-063).

Các tế bào HT1080 được điều chỉnh đến mật độ tế bào là 4×10^7 tế bào/ml bằng PBS (Life Technologies Corp., #14190-250) và được cấy dưới da với lượng 100 μ l/con chuột vào vùng nách phải của chuột nhắt trụi lông Balb/c (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Chuột nhắt đã được ghép ngoại lai HT1080 có các khối u được ghép thành công được cho ăn bằng ống thông qua đường miệng mỗi hợp chất với lượng 75mg/kg tổng cộng 3 lần với khoảng cách giữa hai lần là một ngày. Hợp chất được tạo huyền phù trong dung dịch tá dược với lượng 7,5mg/ml bằng cách sử dụng máy đồng nhất. Sau đó, huyền phù này được cất giữ ở -20°C, được làm tan băng ngay lập tức trước khi sử dụng, và được cho chuột ăn. Nhóm đối chứng âm dùng cho thử nghiệm này được cho ăn tá dược bằng ống thông qua đường miệng. Các trọng lượng cơ thể của chuột được xác định bằng cách sử dụng cân tự động cho các con chuột nhỏ. Dung dịch định liều được dùng với liều 10ml/kg trọng lượng cơ thể.

6 giờ sau lần sử dụng cuối cùng, mỗi con chuột được giết nhân đạo bằng cacbon dioxit. Phần khối u được thu gom, và trọng lượng của nó được xác định bằng cách sử dụng cân điện tử. Sau đó, khối u này được làm đông băng trên đá khô. Bổ sung metanol vào khối u đã được đông băng với lượng bằng 14 lần trọng lượng khối. Khối u thu được được đồng nhất hóa bằng bộ giảm chấn Beads (Yasui Kikai Corp.) và sau đó được ủ trong 15 phút trong tủ lạnh ở -20°C. Sau khi li tâm ở 15000 vòng/phút ở 4°C trong 15 phút bằng cách sử dụng thiết bị vi li tâm đã được làm lạnh tốc độ cao, 250 μ l metanol và 400 μ l nước siêu tinh khiết được bổ sung vào 150 μ l dịch nổi thu được. Các mẫu đã được điều chế được đánh giá 2-HG. Các nồng độ 2-HG trong các dung dịch được tính theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 2. Sau đó, từ

nồng độ 2-HG của nhóm sử dụng hợp chất (T) và nhóm đối chứng âm (C), tỷ lệ ức chế sự sản sinh 2-HG được tính theo công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ ức chế sự sản sinh 2-HG \%} = T / C \times 100$$

Các kết quả được thể hiện trong các bảng 90 đến 93 trên đây.

[Ví dụ thử nghiệm 6] Thiết lập tế bào AML chứa 4 gen bao gồm IDH1R132H, và đánh giá 2-HG

Các virus dùng để tải nạp gen được điều chế như sau: đầu tiên, các vector được đưa ra dưới đây được điều chế để điều chế retrovirus. Tất cả các gen được sử dụng đều là các gen đột biến mà sự đột biến của chúng được tìm thấy với tần suất cao ở bệnh ung thư bạch cầu cấp tính (AML). pMy-NPMc-ires-EGFP được điều chế bằng cách chèn gen NPM1 (cytoplasmic nucleophosmin 1; sau đây, được gọi là NPMc) đột biến vào vị trí đa nhân dòng vô tính của vector pMy-ires-EGFP (Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, USA). pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR được điều chế bằng cách chèn gen đã được gây đột biến IDH1/R132H vào vị trí đa nhân dòng vô tính của vector pGCDN-ires-NGFR (do giáo sư Shimon Sakaguchi, đại học Kyoto cung cấp). pMSCV-DNMT3A (DNA methyltransferase 3A)/R882H được điều chế bằng cách chèn gen đột biến DNMT3A/R882H vào vector pMSCVpuro (Takara Bio Inc.). pMSCV-FLT3/ITD được điều chế bằng cách chèn gen đã được gây đột biến FLT3/ITD (tyrosin kinaza 3 giống FMS /sao chép nội tiếp đôi) vào vector pMSCVneo (Takara Bio Inc.).

Các tế bào PLAT-E (do giáo sư Toshio Kitamura, viện khoa học y khoa, đại học Tokyo cung cấp) được chuyển nhiễm vào mỗi trong số 4 loại vector retrovirus này (pMy-NPMc-ires-EGFP, pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR, pMSCV-DNMT3A/R882H, và pMSCV-FLT3/ITD) bằng cách sử dụng GenJuice (Merck KGaA). 48 giờ sau, 10ml mỗi trong số các dịch nuôi cấy chứa retrovirus được thu hồi. 3,3ml PEG đậm đặc (30% PEG-8000, 0,4 M NaCl, và 40mM HEPES [pH 7,4]) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được để yên qua đêm ở 4°C. Các mẫu được ly tâm (1500 vòng/phút x 45 phút, 4°C) để điều chế các viên nhỏ. 50ng/ml SCF, 10 ng/ml IL-3, và 10ng/ml OSM được bổ sung vào dung dịch Stempro-34 (Invitrogen Corp.) (sau đây được gọi là môi trường Stempro). Các viên virus được tạo huyền phù trong 200µl

môi trường Stempro, và 100µl mỗi trong số các huyền phù này được phân tán, làm đông bằng nhanh trong nitơ lỏng và được cất giữ trong tủ lạnh ở -80°C.

Quá trình tải nạp gen và ghép tủy xương sơ cấp được thực hiện như sau.

Các tế bào tủy xương được thu hồi từ chi dưới của chuột nhắt NPM^{+/-} 8 tuần tuổi (TaconicArtemis GmbH). Sau khi xử lý tiêu máu, các tế bào c-Kit⁺ được thu hồi bằng cách sử dụng các hạt CD117 MACS (Miltyni Biotec K.K.). 100µl virus được cô chứa pMy-NPMc-ires-EGFP được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa có 24 lỗ được phủ RetroNectin (Takara Bio Inc.), và 4 x 10⁵ tế bào c-Kit⁺ được tạo huyền phù trong 400µl của môi trường Stempro được bổ sung vào mỗi lỗ và được nuôi cấy trong máy ủ. Sau nửa ngày, các tế bào được thu hồi bằng cách sử dụng PBS và được tạo huyền phù trong 400µl môi trường Stempro. 100µl virus được cô chứa pGCDN-IDH1/R132H-ires-NGFR được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 24 lỗ được phủ bằng RetroNectin (Takara Bio Inc.), và 400µl các tế bào được bổ sung vào mỗi lỗ và được nuôi cấy trong máy ủ. Sau nửa ngày, quá trình nhiễm virus chứa pMSCV-DNMT3A/R882H được thực hiện theo cùng cách thức như trên. Sau nửa ngày, quá trình nhiễm virus chứa pMSCV-FLT3/ITD được thực hiện theo cùng cách như trên để điều chế các tế bào được chuyển nhiễm chứa 4 loại gen.

Các tế bào đã nhiễm virus được tạo huyền phù trong 600µl dung dịch Stempro-34. 300µl huyền phù tế bào được tiêm trong tĩnh mạch vào đuôi của mỗi trong số 2 con chuột được phơi nhiễm phóng xạ (950 Gy). Máu ngoại vi được thu gom mỗi 4 tuần và được phân tích bằng FACS về mức độ biểu hiện EGFP và NGFR. Các tế bào dương tính đối với EGFP được gọi là các tế bào AML. Sau khi xác nhận việc ghép của các tế bào AML, các tế bào tủy xương được thu hồi và được tạo huyền phù ở 5 x 10⁶ tế bào/ml trong Bambanker (NIPPON Genetics Co., Ltd.) để lưu giữ các tế bào của chuột đã được ghép sơ cấp.

Quá trình ghép tủy xương thứ cấp và sử dụng hợp chất được thực hiện như sau: các tế bào tủy xương của mỗi con chuột được ghép thứ cấp được tiêm trong tĩnh mạch với lượng 1 x 10⁵ tế bào vào đuôi của mỗi con chuột được phơi nhiễm phóng xạ (600 Gy). Khi 4 tuần trôi qua sau khi ghép thứ cấp, máu được thu gom từ tất cả các con chuột, tiếp theo là phân tích FACS của các tế bào máu ngoại vi. Các con chuột được

lấy ngẫu nhiên để không tạo ra tỷ lệ không cân đối của các tế bào AML dương tính với EGFP. Khi 6 tuần trôi qua sau khi ghép, mỗi trong số các hợp chất của các ví dụ 168 và 94 được tạo huyền phù với lượng 7,5, 15, và 30mg/ml (tính theo dạng tự do) trong 0,5% methylxenuloza. Mỗi dịch huyền phù được dùng với liều 10ml/kg cho chuột. Hợp chất được dùng tổng cộng 3 lần với khoảng cách giữa 2 lần là 1 ngày. 6, 16, và 24 giờ sau lần sử dụng cuối cùng, huyết tương và các tế bào tủy xương được thu hồi. 80μl nước được bổ sung vào 20μl huyết tương để điều chế 100μl dung dịch. 1×10^6 tế bào tủy xương được tạo huyền phù trong 100μl PBS. 400μl etanol được bổ sung vào 100μl dung dịch chứa huyết tương hoặc tủy xương và trộn lẫn với nó, tiếp theo là ủ ở -20°C trong 1 giờ. Sau đó, 300μl nước được bổ sung thêm vào. Sau khi li tâm ở 15000 vòng/phút ở 4°C trong 20 phút, các dịch nổi được thu hồi và được cất giữ ở -20°C .

Các dung dịch được cất giữ được xử lý theo cùng cách thức như ở ví dụ thử nghiệm 2, và 2-HG được xác định.

Như được thể hiện ở hình 1, nồng độ 2-HG trong huyết tương và mức 2-HG trong các tế bào tủy xương giảm đáng kể là kết quả của việc sử dụng mỗi trong số các hợp chất của các ví dụ 168 và 94.

[Ví dụ thử nghiệm 7] Đánh giá hoạt tính kháng u đối với mẫu chuột AML chứa 4 gen bao gồm IDH1R132H

Việc cho ăn được bổ sung hợp chất của ví dụ 94 theo CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) và được điều chế (Oriental Yeast Co., Ltd.) bằng cách bổ sung hợp chất theo tỷ lệ 0,3% (tỷ lệ trọng lượng của dạng tự do).

Các tế bào tủy xương của mỗi con chuột đã được ghép sơ cấp được tạo ra ở ví dụ thử nghiệm 6 được tiêm trong tĩnh mạch với lượng 1×10^5 tế bào vào đuôi của mỗi con chuột được phơi nhiễm phóng xạ (600 Gy). 6 tuần sau khi cấy ghép, các tế bào tủy xương của một số con chuột được thu hồi để xác nhận tỉ lệ của các tế bào AML dương tính với EGFP. Trung bình có 80% các tế bào tủy xương là dương tính với EGFP. Do đó, các tế bào đã được cấy ghép được xác nhận là đủ tăng tủy xương.

Vào 8 tuần sau khi cấy ghép, máu được thu gom từ tất cả các con chuột, tiếp theo là phân tích FACS của các tế bào máu ngoại vi. Các con chuột được lấy ngẫu nhiên (4 con chuột cho mẫu cho ăn đối chứng và 4 con chuột cho mẫu sử dụng thức ăn

được bổ sung hợp chất của ví dụ 94) để không tạo ra tỷ lệ không cân đối của các tế bào AML dương tính với EGFP. Việc sử dụng thức ăn hỗn hợp được bắt đầu bằng cách sử dụng thức ăn được bổ sung hợp chất của ví dụ 94.

Sau khi sử dụng thức ăn hỗn hợp trong 4 tuần, máu ngoại vi và các tế bào tủy xương được thu hồi từ mỗi con chuột và được phân tích FACS. Tỷ lệ của các tế bào AML dương tính với tín hiệu EGFP được dò.

Như được thể hiện ở hình 2, rõ ràng là tỷ lệ của các tế bào AML có EGFP dương trong tủy xương và trong máu ngoại vi được giảm đáng kể ở 3 trong số 4 con chuột là kết quả của việc sử dụng thức ăn hỗn hợp được bổ sung hợp chất của ví dụ 94 trong 4 tuần.

[Ví dụ thử nghiệm 8] Đánh giá hoạt tính kháng u đối với mẫu chuột được ghép u nguyên bào đệm A1074 do IDH1/R132H đột biến

Các mảnh được nuôi cấy cấp hai (A1074) của quá trình ghép dưới da chuột u nguyên bào đệm do IDH1/R132H đột biến người do giáo sư Peter Collins (Khoa bệnh lý học, Đại học Cambridge) cung cấp được làm tan bằng nhanh trong bể nước ở 37°C theo phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (Goike HM: Cryopreservation of viable human glioblastoma xenografts. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 26: 172-176, 2000) và được cắt nhỏ thành các miếng 5mm chứa rìa và phân giữa khối u bằng cách sử dụng dao phẫu thuật. Sau đó, các mảnh này được ghép dưới da vào hông của chuột NOD/SCID. Khi kích thước khối u bằng 1cm, mỗi con chuột được giết nhân đạo bằng cách làm trật khớp cổ, và khối u được cắt ra, sau đó được ghép vào chuột NOG (Central Institute for Experimental Animals), và được duy trì để tạo ra các mẫu chuột được ghép A1074.

Các mảnh 5mm thu được từ khối u A1074 được ghép dưới da vào hông của mỗi trong số 15 con chuột NOG. Kích thước khối u được xác định một cách thích hợp bằng cách sử dụng thước kẹp. Thể tích khối u (mm^3) được tính theo công thức (chiều dài khối u) $\times$ (chiều rộng khối u)² / 2 và được sử dụng để xác nhận sự phát triển khối u và hiệu quả của thuốc.

Sau khi 4 tuần trôi qua từ khi cấy ghép, các con chuột được chia thành 3 nhóm, mỗi nhóm gồm 5 con chuột. Sau đó, thức ăn hỗn hợp được dùng cho mỗi nhóm trong

4 tuần sử dụng thức ăn được bổ sung hợp chất của ví dụ 168, thức ăn được bổ sung hợp chất của ví dụ 94, và thức ăn đối chứng. Thức ăn được bổ sung mỗi hợp chất theo CRF-1 (Oriental Yeast Co., Ltd.) và được điều chế (Oriental Yeast Co., Ltd.) bằng cách bổ sung hợp chất với tỷ lệ 0,3% (tỷ lệ trọng lượng của dạng tự do). Sau khi sử dụng thức ăn hỗn hợp trong 4 tuần, mỗi con chuột được giết nhân đạo bằng cách làm trật khớp cổ. Khối u được cắt ra, và trọng lượng của nó được xác định.

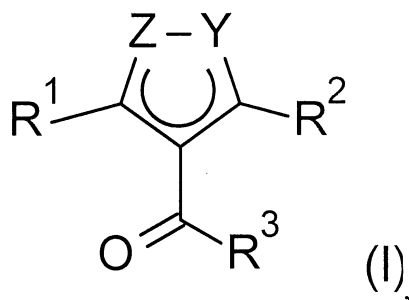
Độ lệch trung bình và độ lệch chuẩn của thể tích khối u của mỗi nhóm trong lần thử nghiệm này được thể hiện ở hình 3. Khối lượng của khối u sau khi sử dụng thức ăn hỗn hợp trong 4 tuần được thể hiện ở hình 4. Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 168 và hợp chất của ví dụ 94 được phát hiện thấy là ức chế sự phát triển khối u.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể kìm hãm sự phát triển của khối u biểu hiện protein IDH1 đột biến và như vậy, có thể được sử dụng đặc biệt làm tác nhân chống khối u trong lĩnh vực y học. Tương tự, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng cho mục đích nghiên cứu làm thuốc thử để ức chế hoạt tính của protein IDH1 đột biến.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

Z-Y là N-O hoặc O-N;

R¹ là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây, hoặc nhóm pyridyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A dưới đây;

R² là -NR²¹R²², nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B dưới đây, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây, hoặc nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó, trong đó:

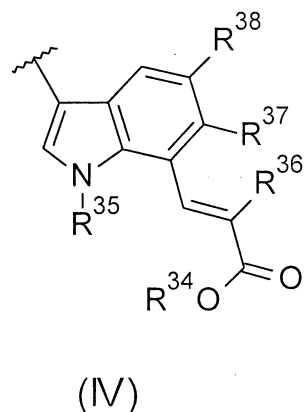
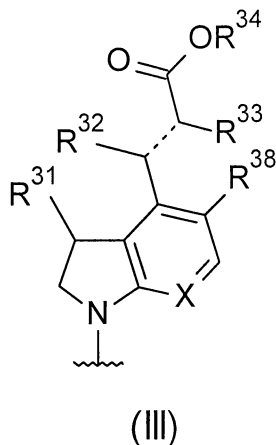
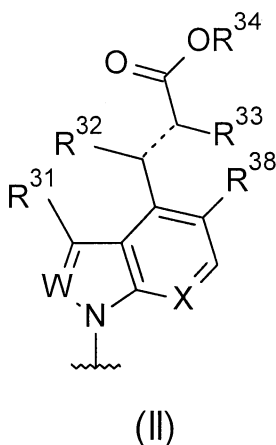
nhóm dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C dưới đây, và

cấu trúc cầu tùy ý được liên kết trong dị vòng đó, hoặc một vòng C₃-C₆ xycloalkyl tùy ý được gắn vào dị vòng này qua liên kết xoắn;

R²¹ và R²² độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc -C(=O)R²³;

R²³ là nhóm C₂-C₆ alkenyl hoặc nhóm C₂-C₆ alkynyl;

R³ là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức từ (II) đến (IV) dưới đây:



trong đó:

R³¹ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc nhóm C₁-C₆ alkylcarbonyl,

R³² là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³¹ và R³² tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclohexan,

R³³ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³² và R³³ tùy ý kết hợp tạo thành vòng xyclopropan,

R³⁴ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁵ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl,

R³⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc

R³⁶ và R³⁷ tùy ý kết hợp tạo thành vòng benzen,

R³⁸ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

X là nguyên tử nitơ hoặc CH,

W là nguyên tử nitơ hoặc CH, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

nhóm A bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm C₁-C₆ alkoxy;

nhóm B bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylamino, và nhóm di-C₁-C₆ alkylamino,

nhóm C bao gồm nhóm C₂-C₆ alkenyl, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm D dưới đây, nhóm C₁-C₆ alkoxy, -NR²¹¹R²¹², -C(=O)R²¹³, và -SO₂R²¹³;

R^{211} và R^{212} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl;

R^{213} là nhóm C_2 - C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2 - C_6 alkynyl; và

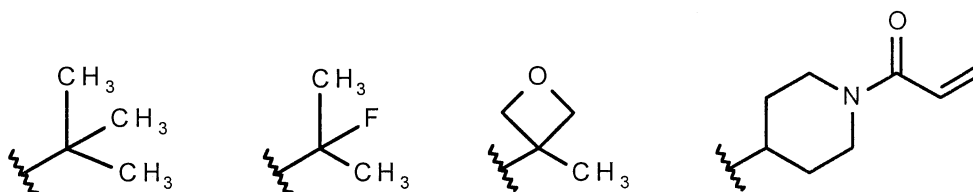
nhóm D bao gồm nhóm amino, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino, nhóm oxo, và nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dựng của nó, trong đó trong công thức (I),

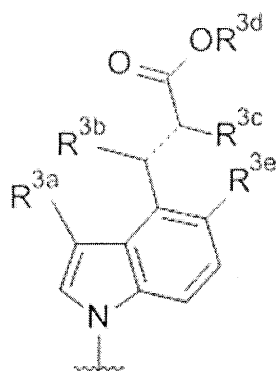
R^1 là nhóm phenyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dựng của nó, trong đó trong công thức (I), R^2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B, hoặc nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy trong vòng đó, trong đó nhóm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C.

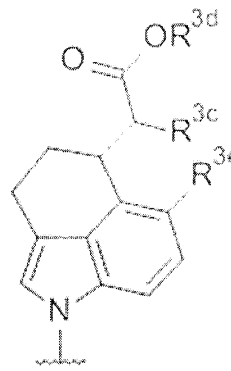
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dựng của nó, trong đó trong công thức (I), R^2 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dựng của nó, trong đó trong công thức (I), R^3 là công thức (IV') hoặc (V) dưới đây:



(IV')



(V)

trong đó:

R^{3a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

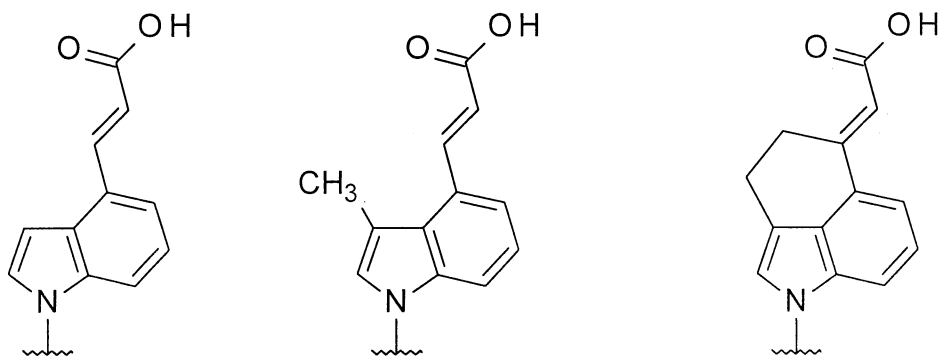
R^{3c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

R^{3d} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl,

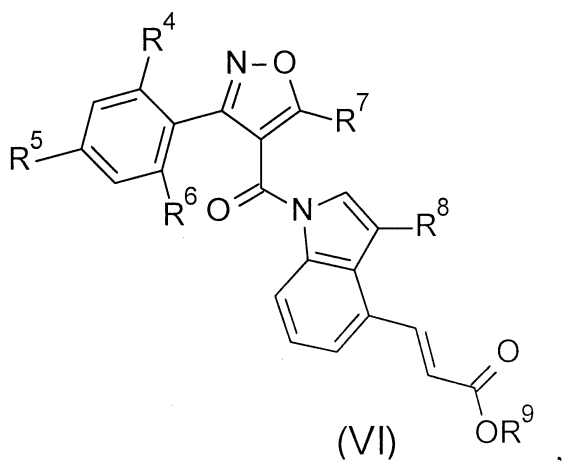
R^{3e} là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và

đường nét đứt là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I), R^3 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:



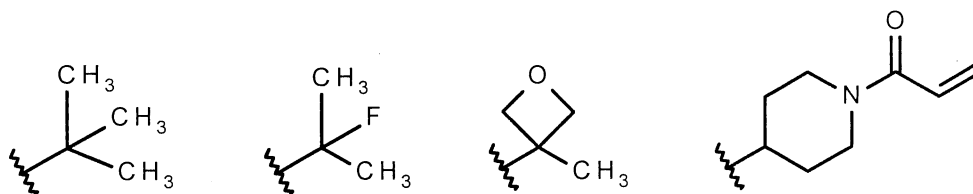
7. Hợp chất theo điểm 1 có công thức chung VI hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^4 , R^5 , và R^6 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

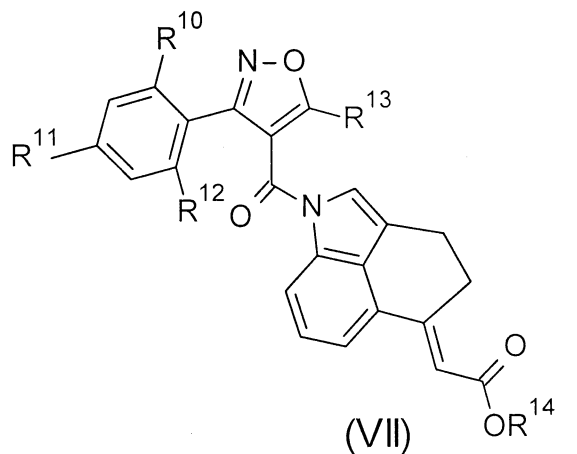
R^7 là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:



và

R^8 và R^9 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl.

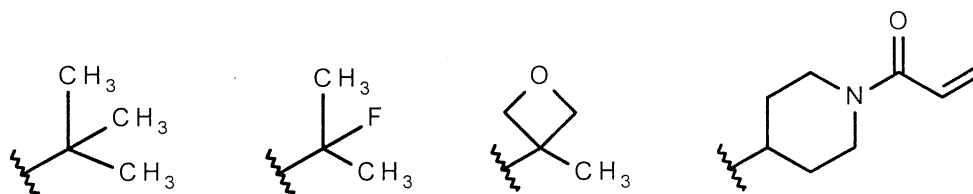
8. Hợp chất theo điểm 1 có công thức chung VII hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^{10} , R^{11} , và R^{12} độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

R^{13} là nhóm bất kỳ trong số các nhóm có công thức dưới đây:



và

R^{14} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

axit (2E)-3-(1-{[5-(3-metyloxetan-3-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-3-(1-{[5-(tert-butyl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclophenyl)-5-(2-flopropan-2-yl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

axit (2E)-3-(1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic

axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-6-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclo-5-flophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic

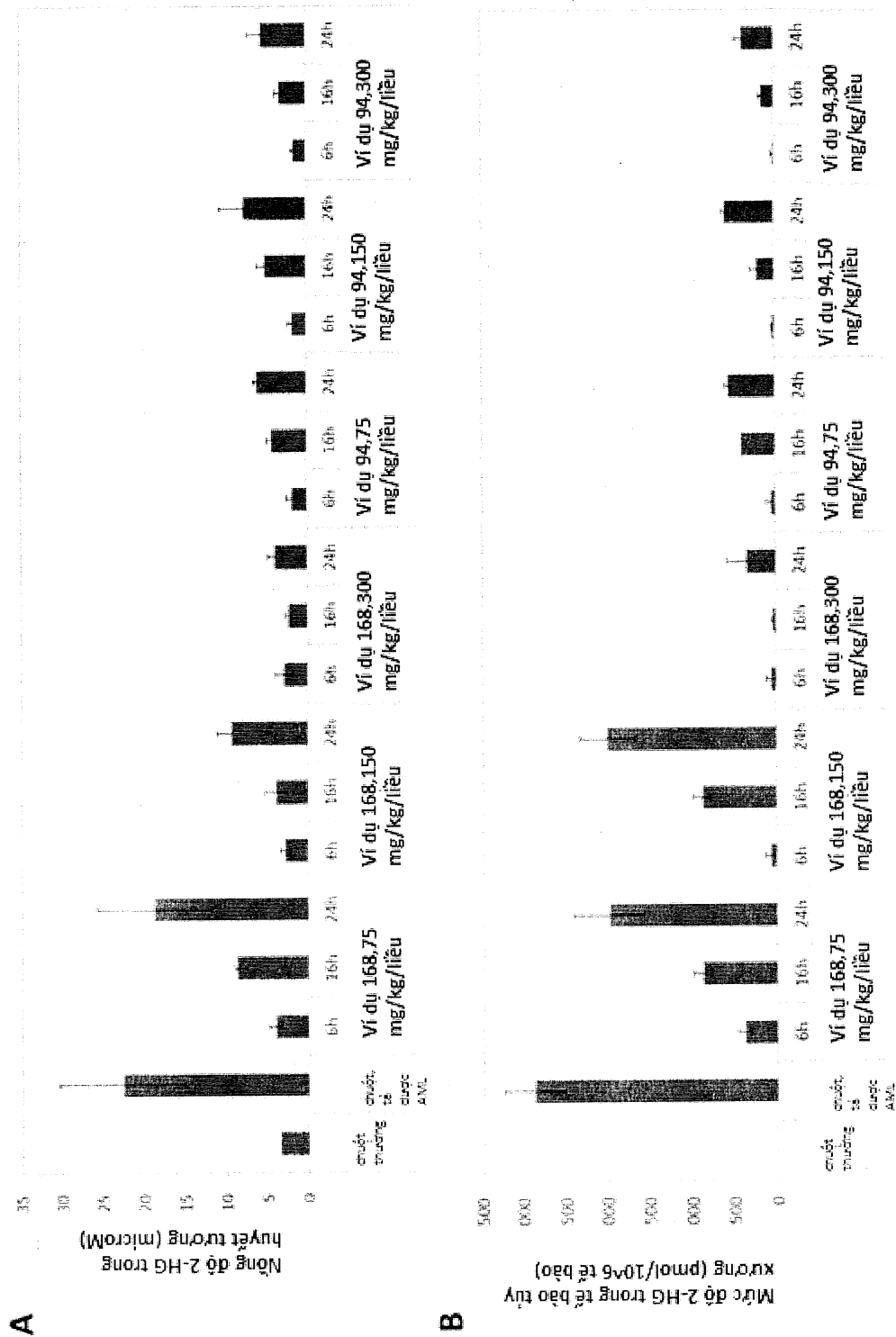
axit (2E)-[1-{[5-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-3-(2,4-diclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-yliden]etanoic.

10. Hợp chất theo điểm 1 là axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic hoặc muối được dụng của nó.

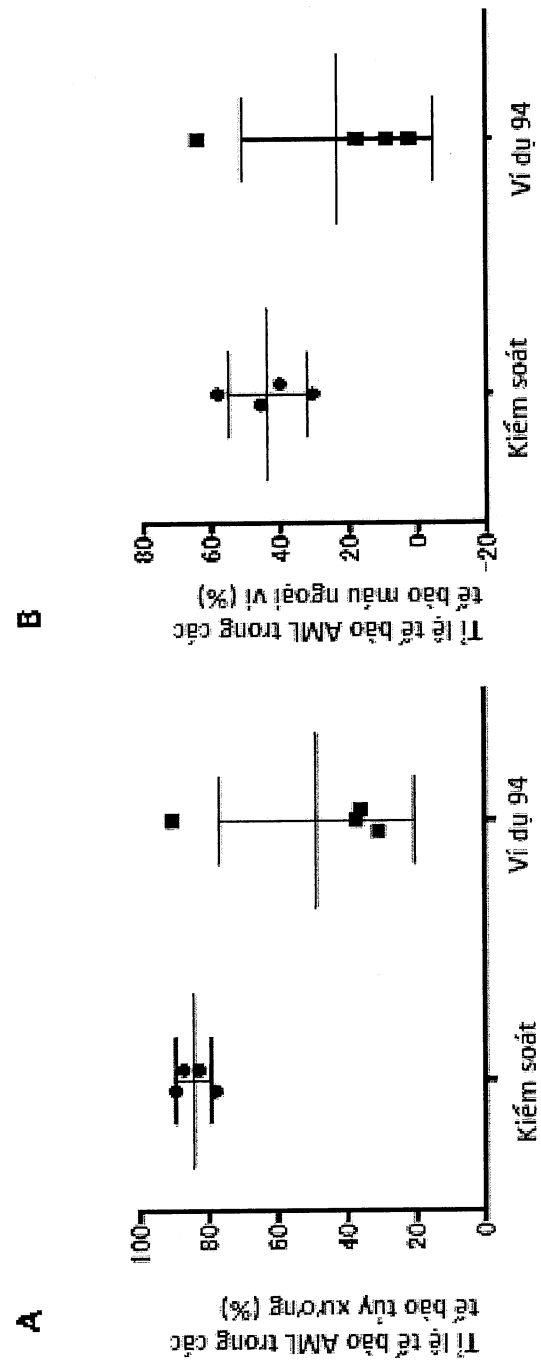
11. Hợp chất theo điểm 1 là muối tert-butylamin của axit (2E)-3-(1-{[5-(2-flopropan-2-yl)-3-(2,4,6-triclophenyl)-1,2-oxazol-4-yl]carbonyl}-3-metyl-1H-indol-4-yl)prop-2-enoic.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

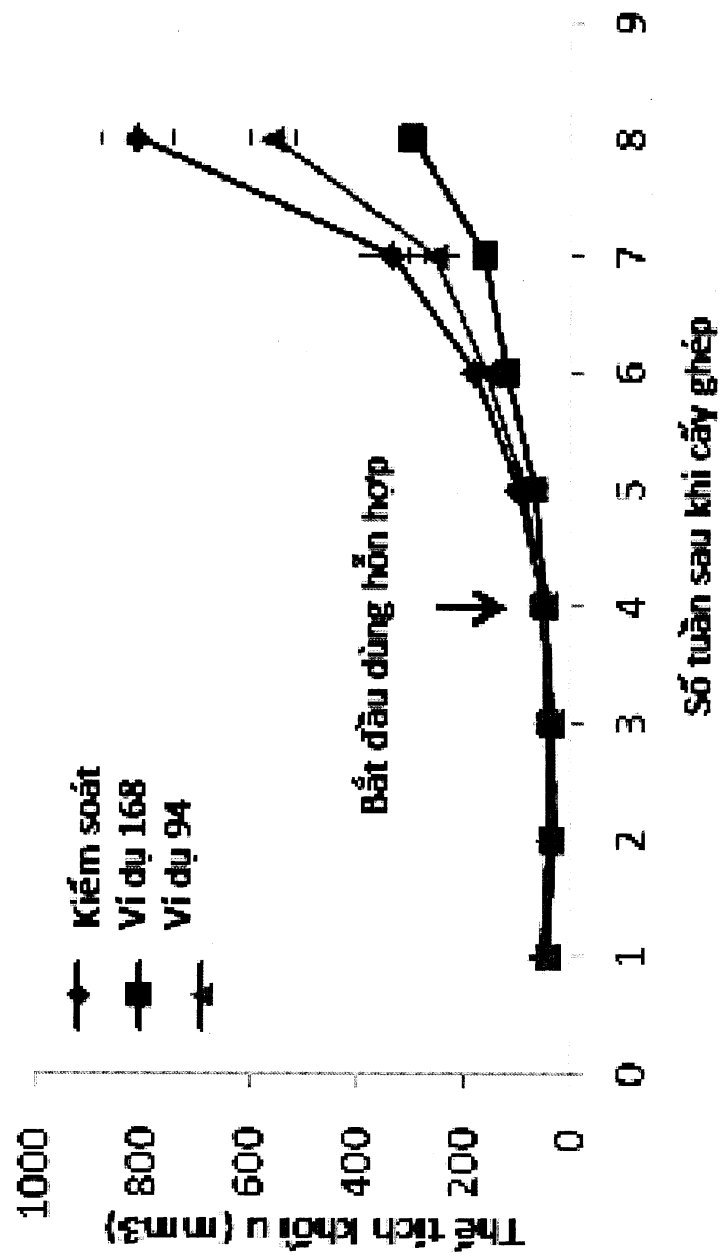
Hình 1



Hình 2



Hình 3



Hình 4

