(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) **1-0030262**

(51)[8] **C07D 417/12**; A61K 31/4439; A61K 31/497; A61K 31/501; A61K 31/506; C07D 417/14; A61P 25/16; A61P 25/28; A61P 29/00; A61P 31/18; A61K 31/433; A61P 13/00

(13) **B**

(21) 1-2017-02559
(22) 07/12/2015
(86) PCT/EP2015/078765 07/12/2015
(87) WO2016/091776 16/06/2016
(30) 14196954.3 09/12/2014 EP
(45) 25/12/2021 405
(43) 25/07/2018 364A
(73) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
(72) DAVENPORT, Adam James (GB); BRÄEUER, Nico (DE); FISCHER, Oliver Martin (DE); ROTGERI, Andrea (DE); ROTTMANN, Antje (DE); NEAGOE, Joana (DE); NAGEL, Jens (DE); GODINHO-COELHO, Anne-Marie (FR); Juergen Klar (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT BENZAMIT ĐƯỢC THẾ BẰNG 1,3-THIAZOL-2-YL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzamit được thế bằng 1,3-thiazol-2-yl có công thức chung (I) như được mô tả và xác định trong bản mô tả, các dược phẩm và các chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này. Các hợp chất này hữu dụng trong việc sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là rối loạn thần kinh, dưới dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzamit được thế bằng 1,3-thiazol-2-yl có công thức chung (I) như được mô tả và xác định ở đây, các dược phẩm và các chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu dụng cho việc sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là rối loạn thần kinh, dưới dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hóa học ức chế thụ thể P2X3. Thụ thể purinoceptor P2X 3 là protein ở người mà được mã hóa bằng gen P2RX3 (Garcia-Guzman M, Stuhmer W, Soto F (Sep 1997). "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X3 purinoceptor". Brain Res Mol Brain Res 47 (1–2): 59–66). Sản phẩm của gen này thuộc họ purinoceptor đối với ATP. Thụ thể này thực hiện chức năng như là kênh ion cổng phối tử và tải nạp sự hoạt hóa cơ quan nhận cảm được gây ra bởi ATP.

Các thụ thể purinoreceptor P2X là họ các kênh ion cổng phối tử mà được hoạt hóa bởi ATP. Cho đến nay, bảy thành viên của họ này đã được tách dòng, gồm P2X1-7 [Burnstock 2013, front Cell Neurosci 7:227]. Các kênh này có thể tồn tại dưới dạng các homomer (chất đồng thể) và các heteromer (chất dị thể) [Saul 2013, front Cell Neurosci 7:250]. Các purin, như ATP, đã được ghi nhận là các chất dẫn truyền thần kinh quan trọng và bằng cách tác động thông qua các thụ thể tương ứng của chúng, chúng đã tham gia trong nhiều vai trò sinh lý và bệnh lý khác nhau [Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274; Jiang 2012, Cell Health Cytoskeleton 4:83-101].

Cụ thể là, trong số các thành viên của họ P2X, thụ thể P2X3 đã được ghi nhận là chất trung gian quan trọng của sự nhận cảm đau [Burnstock 2013, Eur J Pharmacol 716:24-40; North 2003, J Phyiol 554:301-308; Chizh 2000, Pharmacol Rev 53:553-568]. Nó được biểu hiện chủ yếu ở các hạch rễ sau trong phân nhóm các nơron cảm giác nhận cảm đau. Trong quá trình viêm, sự biểu hiện của thụ thể P2X3 được gia tăng, và

sự hoạt hóa của thụ thể P2X3 đã được mô tả là làm nhạy hóa các dây thần kinh ngoại biên [Fabretti 2013, front Cell Neurosci 7:236].

Vai trò nổi bật của thụ thể P2X3 trong sự nhận cảm đau đã được mô tả trong nhiều mô hình động vật khác nhau, bao gồm mô hình chuột nhắt và chuột cống bị đau cấp tính, mãn tính và viêm. Chuột nhắt được xử lý bất hoạt thụ thể P2X3 thể hiện đáp ứng đau giảm [Cockayne 2000, Nature 407:1011-1015; Souslova 2000, Nature 407:1015-1017]. Các chất đối kháng thụ thể P2X3 đã được chứng minh là tác động chống nhận cảm đau trên các mô hình đau và đau viêm khác nhau [Ford 2012, Purin Signal 8 (Suppl 1):S3-S26]. Thụ thể P2X3 cũng đã được chứng minh là tích hợp các kích thích nhận cảm đau khác nhau. Chứng tăng cảm đau được cảm ứng bởi PGE2, ET-1 và dopamin đã được chứng minh là được dàn xếp thông qua sự giải phóng ATP và sự hoạt hóa thụ thể P2X3 [Prado 2013, Neuropharm 67:252-258; Joseph 2013, Neurosci 232C: 83-89].

Ngoài vai trò nổi bật của nó trong sự nhận cảm đau và trong các bệnh liên quan đến đâu bao gồm cả đau mãn tính và đau cấp tính, thụ thể P2X3 đã được chứng minh là có liên quan trong các tình trạng bệnh lý và các rối loạn ở cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột và hô hấp, bao gồm chứng bàng quang tăng hoạt và chứng ho mãn tính [Ford 2013, front Cell Neurosci 7:267; Burnstock 2014, Purin Signal 10(1):3-50]. Trong 2 ví dụ này, sự giải phóng ATP diễn ra từ các tế bào biểu mô, sự giải phóng này làm hoạt hóa thụ thể P2X3 và gây cảm ứng sự co bàng quang và các cơ phổi lần lượt dẫn đến sự bài tiết sớm hoặc sự ho.

Các phân đơn vị P2X3 không chỉ tạo thành các homotrimer mà còn tạo thành các heterotrimer với các phân đơn vị P2X2. Các phân đơn vị P2X3 và các phân đơn vị P2X2 cũng được biểu hiện trên các sợi thần kinh phân bố các dây thần kinh lưỡi, ở đó có các chồi vị giác [Kinnamon 2013, front Cell Neurosci 7:264]. Trong sắp đặt sinh lý, các thụ thể chứa các phân đơn vị P2X3 và/hoặc P2X2 có tham gia vào sự dẫn truyền vị giác từ lưỡi (vị đắng, ngọt, mặn, ngon và chua). Dữ liệu gần đây thể hiện rằng mặc dù sự phong bế một mình thụ thể P2X3 homomeric (đồng thể) là quan trọng để đạt được hiệu quả chống nhận cảm đau, nhưng sự phong bế không chọn lọc cả thụ thể P2X3 homomeric và thụ thể P2X2/3 heteromeric (dị thể) dẫn đến sự thay đổi của sự cảm nhận vị giác, điều này có thể làm giới hạn ứng dụng điều trị của các chất đối kháng thụ thể P2X3 và

P2X2/3 không chọn lọc [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15]. Do đó, rất mong muốn có được các hợp chất mà phân biệt được giữa các thụ thể P2X3 và P2X2/3.

Các hợp chất phong bế phân đơn vị P2X3 duy nhất chứa kênh ion (P2X3 homomer) cũng như phong bế cả kênh ion gồm phân đơn vị P2X2 và P2X3 (P2X2/3 heterotrimer) được gọi là các chất đối kháng thụ thể không chọn lọc P2X3 và P2X2/3 [Ford, Pain Manag 2012]. Các thử nghiệm trên lâm sàng pha II đã chứng minh rằng AF-219, là chất đối kháng P2X3, dẫn đến sự rối loạn vị giác ở các đối tượng được điều trị bằng sự tác động đến sự cảm nhận vị giác thông qua lưỡi [ví dụ, Abdulqawi et al, Lancet 2015; Strand et al, 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240]. Tác dụng phụ này đã được cho là do sự phong bế các kênh P2X2/3, tức là heterotrimer [A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report]. Cả phân đơn vị P2X2 và phân đơn vị P2X3 đều được biểu hiện trên các sợi thần kinh cảm giác phân bố dây thần kinh lưỡi. Các con vật được làm bất hoạt thiếu hụt các phân đơn vị P2X2 và P2X3 thể hiện sự cảm nhận vị giác giảm và thậm chí là mất vị giác [Finger et al, Science 2005], trong đó phân đơn vị P2X3 làm bất hoạt một phân đơn vị thể hiện sự cảm nhận vị giác thay đổi nhẹ hoặc không có thay đổi về kiểu hình liên quan đến vị giác. Hơn nữa, 2 quần thể nơron riêng biệt đã được mô tả trong hạch gối biểu hiện hoặc các phân đơn vị P2X2 và P2X3 hoặc một mình phân đơn vị P2X3. Trong thiết lập *in vivo* đánh giá sự ưa thích vị giác theo chất làm ngọt nhân tạo thông qua máy đo hành vi liếm, chỉ ở các mức huyết tương tự do rất cao (> 100 μM) các tác động đối với vị giác mới được quan sát, điều này thể hiện rằng quần thể biểu hiện các phân nhóm P2X2 và P2X3 đóng vai trò chính trong sự cảm nhận vị giác thay vì quần thể biểu hiện phân đơn vị P2X3 [Vandenbeuch et al, J Physiol. 2015]. Do đó, vì sự nhận thức vị giác bị biến đổi có tác động sâu sắc đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, các chất đối kháng chọn lọc thụ thể P2X3 homomeric được cho rằng là tốt hơn so với các chất đối kháng thụ thể không chọn lọc và được xem xét là giải pháp đối với vấn đề về sự tuôn thủ không đủ của bệnh nhân trong quá trình điều trị mãn tính như được thể hiện bởi tỷ lệ bỏ cuộc gia tăng trong các thử nghiệm pha II [Strand et al, 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240 and A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report].

Các hợp chất dẫn xuất benzamit đã được bộc lộ trong lĩnh vực này để điều trị hoặc phòng ngừa nhiều bệnh khác:

WO2009/058298 và WO2009/058299 (Merck) bộc lộ các chất đối kháng thụ thể kiểu P2X3 mới mà có cấu trúc nhân benzamit được thế bằng nửa phenyl hoặc pyridyl, mà không phải là thiazol, làm cho các hợp chất này khác với các hợp chất theo sáng chế.

WO2008/000645 (Roche) hướng đến các hợp chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc P2X2/3 hữu dụng để điều trị các bệnh liên quan đến các thụ thể thuộc purin P2X. Theo công thức chung theo điểm 1, các hợp chất benzamit được thế bằng tetrazol. Hơn nữa, chúng có thể có có các phần tử thế như phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc thiophenyl. Tuy nhiên, không có phần tử thế thiazolyl được bộc lộ.

WO2009/077365, WO2009/077366, WO2009/077367 và WO2009/077371 (Roche) bộc lộ nhóm các dẫn xuất benzamit được thế bằng imidazol, triazol, pyrazol hoặc tetrazol mà được nêu là hữu dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các thụ thể thuộc purin P2X, và cụ thể hơn là đề cập đến các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc các chất đối kháng thụ thể P2X2/3. Theo công thức chung theo điểm 1, các hợp chất benzamit có thể có các phần tử thế bổ sung R^6, R^7 và R^8 là C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, các nguyên tử halogen hoặc xyano. Tuy nhiên, các ete được thế bằng các nhóm chức như -C_2-C_6-alkyl-OR^4, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xyclo-alkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) hoặc -C_2-C_6-alkynyl không được bộc lộ.

US20100152203 (Roche) bộc lộ các benzamit được thế bằng R^1 là thiadiazolyl và R^2 là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc thiophenyl làm các hợp chất hữu dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các thụ thể thuộc purin P2X, và đặc biệt hơn là đề cập đến các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc các chất đối kháng thụ thể P2X2/3 có thể sử dụng để điều trị các bệnh, các tình trạng bệnh lý và các rối loạn thuộc cơ quan sinh dục - niệu, đau, viêm, thuộc dạ dày - ruột và hô hấp. Đặc biệt hơn là, các hợp chất benzamit có thể được thế bổ sung bằng C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, các nguyên tử halogen hoặc xyano. Tuy nhiên, các ete được thế bằng các nhóm chức như -C_2-C_6-alkyl-OR^4, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) hoặc -C_2-C_6-alkynyl không được bộc lộ.

US20100324056 (Roche) bộc lộ các benzamit được thế bằng R^1 phenyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyridinyl làm các hợp chất hữu dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các thụ thể thuộc purin P2X, và đặc biệt hơn là đề cập đến các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc các chất đối kháng thụ thể P2X2/3 có thể sử dụng để điều trị các bệnh, các tình trạng bệnh lý và các rối loạn thuộc cơ quan sinh dục - niệu, đau, viêm, thuộc dạ dày - ruột và hô hấp. Các ete được thế bằng các nhóm chức như - C_2-C_6-alkyl-OR^4, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) hoặc -C_2-C_6-alkynyl không được bộc lộ.

US20100324069 (Genentech) bộc lộ các benzamit được thế bằng oxazolon và pyrolidinon và việc sử dụng chúng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh mà kết hợp với các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc các chất đối kháng thụ thể P2X2/3. Theo công thức chung theo điểm 1, các hợp chất benzamit được thế thêm bằng pyridin hoặc phenyl. Các nhóm mang ete ở cấu trúc nhân benzamit không được bộc lộ.

WO2006119504 (Renovis) đề cập đến các hợp chất dị vòng ngưng tụ của nhóm các tetrahydronaphtyridin và các tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin và đến các dược phẩm chứa các hợp chất này.

WO2008123963 (Renovis) đề cập đến các hợp chất dị vòng ngưng tụ của nhóm các tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin và các dược phẩm chứa các hợp chất này. Công bố đơn này cũng đề cập đến các phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, như (nhưng không giới hạn ở) bệnh viêm khớp, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh hen, nhồi máu cơ tim, các hội chứng đau (cấp tính và mãn tính hoặc do thần kinh), các rối loạn thoái hoá thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn nhận thức, lo âu, trầm cảm, bệnh viêm ruột và các rối loạn tự miễn, và thúc đẩy sự bảo vệ thần kinh, sử dụng các hợp chất dị vòng ngưng tụ này và các dược phẩm chứa chúng.

WO2008130481 (Renovis) bộc lộ các hợp chất dị vòng ngưng tụ 2-xyanophenyl của nhóm các tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin và các dược phẩm chứa các hợp chất này.

WO2010033168 (Renovis) bộc lộ nhóm các benzamit được thế bằng phenyl hoặc pyridyl mà được nêu là hữu dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các thụ thể thuộc purin

P2X, và cụ thể hơn là đề cập đến các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc các chất đối kháng thụ thể P2X2/3. Tuy nhiên, các benzamit với các nhóm ete bổ sung không được bộc lộ.

WO2009110985 (Renovis) đề cập đến các hợp chất benzamit được thế bằng phenyl và pyridyl và các dược phẩm chứa các hợp chất này, nhưng không đề cập đến các benzamit được thế bằng thiazol, làm cho các hợp chất này khác với các hợp chất theo sáng chế.

WO2008/055840 (Roche) đề cập đến các benzamit đã được thế bằng thiazol và oxazol được thế bằng R^2 là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc thiophenyl mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các thụ thể thuộc purin P2X, và cụ thể hơn là đề cập đến các chất đối kháng thụ thể P2X3 và/hoặc P2X2/3. Tuy nhiên, các benzamit được thế bằng thiazol này thực tế là có các nhóm C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, halo-C_1-C_6-alkoxy, các nguyên tử halogen hoặc xyano, nhưng các ete được thế bằng các nhóm chức như -C_2-C_6-alkyl-OR^4, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xyclo-alkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) hoặc -C_2-C_6-alkynyl không được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, các tài liệu trong lĩnh vực này mô tả trên đây đã không đề cập đến các hợp chất benzamit được thế bằng thiazol cụ thể có công thức chung (I) theo sáng chế như được xác định trong bản mô tả này hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, như được mô tả và được xác định trong bản mô tả này, và sau đây được gọi là "các hợp chất theo sáng chế", hoặc hoạt tính dược lý của chúng.

Đã phát hiện ra, và phát hiện này cấu thành cơ sở của sáng chế này, là hợp chất theo sáng chế có các đặc tính bất ngờ và hữu ích.

Cụ thể, đã bất ngờ phát hiện rằng các hợp chất theo sáng chế ức chế hữu hiệu thụ thể P2X3và do đó có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh sau:

- các bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột, hô hấp và đau;

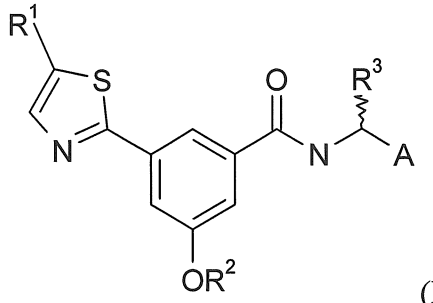
- các bệnh phụ khoa bao gồm đau kinh (đau kinh nguyên phát và thứ phát), đau giao hợp, lạc nội mạc tử cung, và lạc nội mạc trong cơ tử cung; đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung; các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau kinh, đau giao hợp, tiểu buốt, hoặc khó đại tiện; tăng sinh liên quan đến lạc nội mạc tử cung; quá mẫn khung chậu;
- các tình trạng bệnh lý đường niệu có liên quan đến tắc nghẽn đường ra từ bàng quang; các tình trạng tiểu són như giảm thể tích bàng quang, tăng tần suất tiểu tiện, tiểu són cấp kỳ, són tiểu khi tăng áp lực bụng, hoặc tăng phản ứng bàng quang; phì đại tuyến tiền liệt lành tính; tăng sản tuyến tiền liệt; viêm tuyến tiền liệt; tăng phản xạ cơ chóp; bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng có liên quan đến bàng quang tăng hoạt trong đó các triệu chứng này cụ thể là tăng tần suất tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc tiểu són cấp kỳ; quá mẫn khung chậu; viêm niệu đạo; viêm tuyến tiền liệt; đau tiền liệt tuyến; viêm bàng quang, cụ thể là viêm bàng quang kẽ; quá mẫn bàng quang vô căn [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];
- các hội chứng đau (bao gồm đau cấp tính, mãn tính, viêm và do thần kinh), tốt hơn là đau viêm, đau thắt lưng, đau do phẫu thuật, đau nội tạng, đau răng, viêm nha chu, đau tiền kinh nguyệt, đau kết hợp với bệnh lạc nội mạc tử cung, đau kết hợp với bệnh xơ hóa, đau trung tâm, đau do hội chứng bỏng rát miệng, đau do bỏng, đau do chứng đau nửa đầu, đau đầu từng cơn, đau do tổn thương dây thần kinh, đau do viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, đau do nhiễm độc, đau do tổn thương do thiếu máu cục bộ, đau do viêm bàng quang kẽ, đau do bệnh ung thư, đau do nhiễm virut, nhiễm ký sinh trùng hoặc do nhiễm vi khuẩn, đau do tổn thương dây thần kinh do chấn thương, đau do các tổn thương sau chất thương (gồm sự gãy và các tổn thương do thể thao), đau do đau dây thần kinh sinh ba, đau kết hợp với bệnh thần kinh sợi nhỏ, đau kết hợp với bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau écpet, đau thắt lưng mãn tính, đau cổ, đau chi ảo (đau chi ma), hội chứng đau chậu hông, đau chậu hông mãn tính, đau do u dây thần kinh, hội chứng đau vùng phức hợp, đau kết hợp với chứng giãn dạ dày - ruột, đau viêm khớp mãn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, và đau kết hợp với bệnh ung thư, đau kháng Morphin, đau kết hợp với hóa trị liệu, bệnh thần kinh cảm ứng bởi HIV và việc điều trị HIV; và đau kết hợp với các

bệnh hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm gồm chứng tăng cảm đau, loạn cảm đau, các rối loạn chức năng ruột (như hội chứng ruột dễ bị kích thích) và chứng viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp);

- bệnh động kinh, cơn động kinh cục bộ và toàn thể;
- các rối loạn hô hấp bao gồm rối loạn phổi bị tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disorder - COPD) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], hen [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], co thắt phế quản, xơ hóa phổi, ho cấp tính, ho mãn tính gồm ho tự phát mãn tính và ho dai dẳng mãn tính;
- các rối loạn dạ dày - ruột bao gồm hội chứng ruột dễ bị kích thích (irritable bowel syndrome - IBS), bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD), cơn đau quặn mật và các rối loạn về mật khác, cơn đau quặn thận, IBS tiêu chảy; trào ngược dạ dày - thực quản, giãn dạ dày - ruột, bệnh Crohn và các bệnh tương tự;
- các rối loạn thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, bệnh Parkinson, thiếu máu não và thương tổn não do chấn thương;
- chứng nhồi máu cơ tim, các rối loạn lipit;
- đau kết hợp với các bệnh hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm gồm chứng tăng cảm đau, dị cảm đau, các rối loạn chức năng ruột, (như hội chứng ruột dễ bị kích thích), bệnh gút, bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), hội chứng bỏng rát miệng, bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, tổn thương dây thần kinh do chấn thương, tổn thương sau chấn thương (gồm gãy và các tổn thương do thể thao), viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, ung thư, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm khớp mãn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, bệnh thần kinh do HIV và điều trị HIV, bệnh ngứa; khả năng làm lành vết thương suy giảm và bệnh về xương như thoái hóa khớp
- ngứa.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện khả năng ức chế thụ thể P2X3 cao và còn thể hiện tính chọn lọc so với thụ thể P2X2/3. Sự ức chế chọn lọc thụ thể P2X3 so với thụ thể P2X2/3 có nghĩa là độ chọn lọc ít nhất gấp 3 lần so với thụ thể P2X2/3. Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế thể hiện độ chọn lọc ít nhất gấp 10 lần so với thụ thể P2X2/3. Ngoài ra, các hợp chất được ưu tiên hơn theo sáng chế thể hiện các đặc tính thuận lợi khác mà là có lợi để sử dụng chúng làm thuốc, như các biên dạng dược động học mong muốn mà cung cấp độ ổn định chuyển hóa thích hợp và độ sinh khả dụng qua đường miệng. Ngoài ra, các hợp chất thậm chí được ưu tiên hơn theo sáng chế thể hiện các đặc tính thuận lợi khác mà là có lợi để sử dụng chúng làm thuốc, như các biên dạng dược động học mong muốn mà cung cấp độ ổn định chuyển hóa thích hợp và độ sinh khả dụng qua đường miệng, và ít nhất một tính chất thuận lợi bổ sung được chọn từ biên dạng tim mạch thuận lợi và biên dạng ức chế CYP thích hợp.

Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó

R^1 là nguyên tử halogen, C_1-C_4-alkyl hoặc C_3-C_6-xycloalkyl, trong đó C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau;

R^2 là -C_2-C_6-alkyl-OR^4, -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xyclo-alkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh), -$(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) hoặc

-C_2-C_6-alkynyl; và

trong đó nhóm -$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xycloalkyl), -$(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc

khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm

C_1-C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $COOR^5$ và oxo (=O); và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) đã nêu, được thế bằng R^c; và

trong đó nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$;

R^3 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl, mà tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau;

R^4 và R^5 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^a và R^b là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

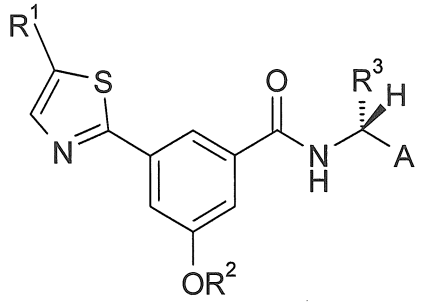
R^c là hydro, C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, $-C(O)O$-C_1-C_4-alkyl, hoặc $-C(O)$-C_1-C_4-alkyl;

A là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_1-C_3-alkyl, và C_1-C_3-alkoxy, trong đó C_1-C_3-alkyl và C_1-C_3-alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau;

q là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức chung (Ia),



(Ia)

trong đó A, R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức (I), tốt hơn là R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn nữa là metyl;

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm và các chế phẩm kết hợp chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn và để điều trị chứng đau kết hợp với các bệnh này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ như được nêu trong sáng chế tốt hơn là có nghĩa dưới đây:

Thuật ngữ "nguyên tử halogen", "halo-" hoặc "Hal-" được hiểu có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo.

Thuật ngữ "alkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một có số nguyên tử cacbon như được chỉ rõ và nguyên tắc là có số nguyên tử cacbon là, 2 đến 6 trong trường hợp R^2, và 1 đến 4 đối với tất cả các phần tử thế alkyl khác, tốt hơn là có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ và ưu tiên là các nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *iso*-pentyl, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, *neo*-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 2-etylbutyl, 1-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc 1,2-dimetylbutyl, hoặc các nhóm đồng phân của chúng. Đặc biệt là, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon

("C_1-C_4-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, đặc biệt hơn là có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, n-propyl- hoặc iso-propyl, và đặc biệt hơn nữa là có 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon ("C_1-C_2-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl hoặc etyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen", hoặc tương tự "C_1-C_3-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen" hoặc "C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen", được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_3-alkyl" hoặc "C_1-C_2-alkyl" được định nghĩa như nêu trên, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, tức là một nguyên tử halogen này là độc lập với một nguyên tử halogen khác. Cụ thể là, halogen là flo hoặc clo.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo", hoặc tương tự, "C_1-C_3-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo" hoặc "C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo", được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_3-alkyl" hoặc "C_1-C_2-alkyl" được định nghĩa như nêu trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử flo.

Nhóm "C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo" hoặc "C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen" ví dụ là $-CH_2CH_2CH_2CF_3$.

Tương tự, phần định nghĩa trên cũng được áp dụng cho "C_1-C_3-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen", hoặc "C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen", hoặc "C_1-C_3-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo", hoặc "C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo". Do đó, nhóm "C_1-C_3-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen" hoặc "C_1-C_3-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo" ví dụ là $-CH_2CH_2CF_3$.

Nhóm "C_1-C_2-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen" hoặc "C_1-C_2-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo" ví dụ là $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, hoặc $-CH_2CF_3$.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là $-C_2$-C_6-alkyl-OR^4, "C_2-C_6-alkyl" được hiểu là C_1-C_5-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua

nhóm -CH_2-. Ví dụ C_1-C_5-alkylen là metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, *iso*-propylen, *iso*-butylen, *sec*-butylen, *tert*-butylen, *iso*-pentylen, 2-metylbutylen, 1-metylbutylen, 1-etylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, *neo*-pentylen, 1,1-dimetylpropylen.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_6-alkyl-OR^4, "C_2-C_6-alkyl" cũng được hiểu là C_1-C_4-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua nhóm -CH-CH_3.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, "C_2-C_4-alkyl" được hiểu là C_1-C_3-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua nhóm -CH_2-. Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, "C_2-C_4-alkyl" cũng được hiểu là C_1-C_2-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua nhóm -CH-CH_3.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OH, "C_2-C_4-alkyl" được hiểu là C_1-C_3-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua nhóm -CH_2-. Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OH, "C_2-C_4-alkyl" cũng được hiểu là C_1-C_2-alkylen mà liên kết với nguyên tử oxy của phenol thông qua nhóm -CH-CH_3.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_6-alkyl-OR^4, "-OR^4" là ở nguyên tử cacbon bậc ba, bậc hai hoặc bậc một của chuỗi -C_2-C_6-alkyl.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, "-OR^4" là ở nguyên tử cacbon bậc ba, bậc hai hoặc bậc một của chuỗi -C_2-C_4-alkyl.

Với điều kiện là R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia) là -C_2-C_4-alkyl-OH, "-OH" là ở nguyên tử cacbon bậc ba, bậc hai hoặc bậc một của chuỗi -C_2-C_4-alkyl.

Ví dụ, -C_2-C_6-alkyl-OR^4 nêu trên là 3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3R)-3-metoxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-metoxybutan-2-yl, (2R,3S)-3-metoxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-metoxybutan-2-yl, 3-metoxybutan-2-yl, 2-hydroxy-2-metylpropan-1-yl, 2-metoxy-2-metylpropan-1-yl, 3-hydroxypropan1-yl, 3-hydroxybutan-1-yl, 3-hydroxy-3-metylbutan-1-yl, 3-hydroxy-2-metylbutan-1-yl, 3-hydroxy-2,2-dimetylpropan-1-yl, 4-hydroxy-3-metylbutan-2-yl, 4-hydroxy-3-metylpent-1-yl, 4-hydroxy-4-metylpent-1-yl, 2-hydroxy-2-metylpropan-1-yl, 2-metoxy-2-metyl-propan-1-yl, 2-metoxyetan-1-yl, 3-metoxypropan-1-yl, 4-

metoxybutan-1-yl, 2-etoxyetan-1-yl, 3-etoxypropan-1-yl, 4-etoxybutan-1-yl, 2-iso-propoxyetan-1-yl, 3-iso-propoxypropan-1-yl, 4-iso-propoxybutan-1-yl, 2-hydroxyetan-1-yl, 3-hydroxy-propan-1-yl, 4-hydroxybutan-1-yl, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, tốt hơn nữa là (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl.

Ví dụ, nhóm -C_2-C_4-alkyl-OR^4 hoặc -C_2-C_4-alkyl-OH nêu trên tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, tốt hơn nữa là (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl.

Thuật ngữ "alkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một có công thức –O-alkyl, trong đó thuật ngữ "alkyl" được xác định có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một có số nguyên tử cacbon như được chỉ rõ và nguyên tắc là có số nguyên tử cacbon là 1 đến 3, tốt hơn là phần tử thế alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon, đặc biệt tốt hơn là có 1 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, nhóm này có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkoxy"), ví dụ, nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy hoặc iso-propoxy, và cụ thể hơn nữa là 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon ("C_1-C_2-alkoxy"), ví dụ, nhóm metoxy hoặc etoxy.

Thuật ngữ "C_1-C_3-alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_3-alkoxy" được định nghĩa như nêu trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, tức là một nguyên tử halogen này độc lập với nguyên tử halogen khác. Cụ thể là, halogen là flo hoặc clo.

Nhóm "C_1-C_3-alkoxy" này tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, ví dụ, –OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -OCF_2CF_3, -OCH_2CHF_2, -OCH_2CF_3, -$OCH_2CH_2CF_3$, hoặc -$OCH_2CF_2CF_3$. Đặc biệt là, nhóm "C_1-C_3-alkoxy" tùy ý được thế bằng flo này là -OCF_3.

Thuật ngữ "C_2-C_6-alkynyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, chứa một hoặc nhiều liên kết ba, tốt hơn là một liên kết ba, và chứa 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, đặc biệt là 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_3-C_4-alkynyl"). Nhóm C_2-C_6-alkynyl này là, ví dụ, etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl,

but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-ynyl, hex-3-ynyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl, 1-metylprop-2-ynyl, 2-metylbut-3-ynyl, 1-metylbut-3-ynyl, 1-metylbut-2-ynyl, 3-metylbut-1-ynyl, 1-etylprop-2-ynyl, 3-metylpent-4-ynyl, 2-metylpent-4-ynyl, 1-metylpent-4-ynyl, 2-metylpent-3-ynyl, 1-metylpent-3-ynyl, 4-metylpent2-ynyl, 1-metylpent-2-ynyl, 4-metylpent-1-ynyl, 3-metylpent-1-ynyl, 2-etylbut-3-ynyl, 1-etylbut-3-ynyl, 1-etylbut-2-ynyl, 1-propylprop-2-ynyl, 1-isopropylprop-2-ynyl, 2,2-dimetylbut-3-ynyl, 1,1-dimetylbut-3-ynyl, 1,1-dimetylbut-2-ynyl, hoặc 3,3-dimetylbut-1-ynyl group. Đặc biệt là, nhóm alkynyl này là prop-1-ynyl hoặc prop-2-ynyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocarbon đơn vòng, bão hòa, hóa trị một, có số nguyên tử cacbon như được chỉ rõ và nguyên tắc là có số nguyên tử cacbon trên vòng là 3 đến 7 hoặc 3 đến 6, tốt hơn là có 3 đến 4 nguyên tử cacbon trên vòng.

"C_3-C_7-xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa, đơn vòng, hóa trị một có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Nhóm C_3-C_7-xycloalkyl này là, ví dụ, vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Mỗi hydro của cacbon của xycloalkyl có thể được thay thế bằng phần tử thế như được chỉ rõ thêm. Cụ thể là, vòng này chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"), tốt hơn là 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_3-C_4-xycloalkyl").

Trong trường hợp, R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia), "C_3-C_7-xycloalkyl" này trong "$(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xycloalkyl)" là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $COOR^5$ và oxo (=O). Trong trường hợp R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia), "C_3-C_4-xycloalkyl" này dưới nguyên dạng hoặc "C_3-C_4-xycloalkyl" trong "CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)" là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $-COOR^5$ và oxo (=O).

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa, đơn vòng, hóa trị một có số nguyên tử trên vòng như được chỉ rõ trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử trên vòng của vòng hydrocarbon được thay thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N.

"Heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng "heteroxycloalkyl" đơn vòng, bão hòa, hóa trị một như được định nghĩa trên đây chứa 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trên vòng.

Tương tự, "heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng "heteroxycloalkyl" đơn vòng, bão hòa, hóa trị một như được định nghĩa trên đây mà chứa 4, 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng.

Trong trường hợp R^2 trong công thức (I) hoặc (Ia), heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh này là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $COOR^5$ và oxo (=O); và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc có 4 đến 6 cạnh này, được thế bằng R^c; có khả năng là nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc có 4 đến 6 cạnh này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc, nếu có mặt, thông qua nguyên tử nitơ. Do đó, nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ nếu có mặt trong nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc có 4 đến 6 cạnh này chỉ được thế bằng R^c nếu hóa trị bình thường của nguyên tử được chỉ định trong các trường hợp tồn tại không bị vượt quá.

Cụ thể là, nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này có thể chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, và một hoặc hai nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên miễn là tổng số nguyên tử trên vòng không lớn hơn 7, cụ thể là nhóm heteroxycloalkyl này có thể chứa 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc hai nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên miễn là tổng số nguyên tử trên vòng không lớn hơn 6 ("heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh").

Cụ thể là, không chỉ giới hạn ở đây, heteroxycloalkyl này có thể là, ví dụ, vòng 4 cạnh, như azetidinyl, oxetanyl, hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc vòng 7 cạnh, như vòng diazepanyl.

Cụ thể là, không chỉ giới hạn ở đây, trong phương án được ưu tiên hơn, heteroxycloalkyl này có thể là (3R)-tetrahydrofuran-3-yl, (3S)-tetrahydrofuran-3-yl, 4-metylmorpholin-2-yl, (2R)-4-metylmorpholin-2-yl, (2S)-4-metylmorpholin-2-yl, 4-metylmorpholin-3-yl, (3R)-4-metylmorpholin-3-yl, hoặc (3S)-4-metylmorpholin-3-yl, most preferred (2R)-4-metylmorpholin-2-yl.

Thuật ngữ "heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh" được hiểu có nghĩa là gốc hydrocarbon hai vòng, bão hòa, hóa trị một, trong đó hai vòng này có chung một hoặc hai nguyên tử trên vòng, và trong đó gốc hydrocarbon hai vòng này chứa 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N, miễn là tổng số nguyên tử trên vòng là không lớn hơn 12. Nhóm heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh này là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $COOR^5$ và oxo (=O); và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có trong heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh này được thế bằng R^c; có khả năng là nhóm heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc, nếu có mặt, thông qua nguyên tử nitơ. Do đó, nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ nếu có trong nhóm heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh này chỉ được thế bằng R^c nếu hóa trị bình thường của nguyên tử được chỉ định trong các trường hợp tồn tại không bị vượt quá. Nhóm heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh này là, ví dụ, azabixyclo[3.3.0]octyl, azabixyclo[4.3.0]nonyl, diazabixyclo[4.3.0]nonyl, oxaza-bixyclo[4.3.0]nonyl, thiazabixyclo[4.3.0]nonyl hoặc azabixyclo[4.4.0]dexyl.

Heterospiroxycloalkyl và heteroxycloalkyl có liên kết cầu, như được định nghĩa dưới đây, cũng nằm trong phạm vi của định nghĩa này.

Thuật ngữ "heterospiroxycloalkyl" được hiểu có nghĩa là gốc hydrocarbon hai vòng, bão hòa, hóa trị một trong đó hai vòng này có chung một nguyên tử trên vòng, và trong đó gốc hydrocarbon hai vòng này chứa 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon, và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N, miễn là tổng số nguyên tử trên vòng không lớn hơn 12. Có khả năng là nhóm heterospiroxycloalkyl này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc nếu có mặt, thông qua nguyên tử nitơ. Nhóm heterospiroxycloalkyl này là, ví dụ, azaspiro[2.3]hexyl, azaspiro[3.3]heptyl, oxaazaspiro[3.3]heptyl, thiaaza-spiro[3.3]heptyl, oxaspiro[3.3]heptyl, oxazaspiro[5.3]nonyl, oxazaspiro[4.3]octyl, oxazaspiro[5.5]undecyl, diazaspiro[3.3]heptyl, thiazaspiro[3.3]heptyl, thiazaspiro-[4.3]octyl, hoặc azaspiro[5.5]dexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có liên kết cầu" được hiểu có nghĩa là gốc hydrocarbon hai vòng, bão hòa, hóa trị một, trong đó hai vòng này có chung hai nguyên tử trên vòng mà không ngay liền kề, và trong đó gốc hydrocarbon hai vòng này chứa 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon, và một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N, miễn là tổng số nguyên tử trên vòng là không lớn hơn 12. Có khả năng là nhóm heteroxycloalkyl có liên kết cầu này được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc nếu có mặt, thông qua nguyên tử nitơ. Nhóm heteroxycloalkyl có liên kết cầu này là, ví dụ, azabixyclo[2.2.1]heptyl, oxazabixyclo[2.2.1]heptyl, thiazabixyclo[2.2.1]heptyl, diazabixyclo[2.2.1]heptyl, azabixyclo[2.2.2]octyl, diazabixyclo[2.2.2]octyl, oxazabixyclo[2.2.2]octyl, thiaza-bixyclo[2.2.2]octyl, azabixyclo[3.2.1]octyl, diazabixyclo[3.2.1]octyl, oxazabixyclo-[3.2.1]octyl, thiazabixyclo[3.2.1]octyl, azabixyclo[3.3.1]nonyl, diazabixyclo[3.3.1]-nonyl, oxazabixyclo[3.3.1]nonyl, thiazabixyclo[3.3.1]nonyl, azabixyclo[4.2.1]nonyl, diazabixyclo[4.2.1]nonyl, oxazabixyclo[4.2.1]nonyl, thiazabixyclo[4.2.1]nonyl, aza-bixyclo[3.3.2]decyl, diazabixyclo[3.3.2]decyl, oxazabixyclo[3.3.2]decyl, thiaza-bixyclo[3.3.2]decyl, hoặc azabixyclo[4.2.2]dexyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” được hiểu có nghĩa là hệ vòng hydrocarbon đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một có ít nhất một vòng thơm với số nguyên tử của hệ vòng như được chỉ rõ và trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử trên vòng của hệ vòng hydrocarbon

đơn vòng hoặc hai vòng, hóa trị một này được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N.

"Heteroaryl có 5 đến 10 cạnh" được hiểu có nghĩa là heteroaryl có 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trên vòng ("heteroaryl có 5 đến 10 cạnh") và trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử trên vòng của hệ vòng hydrocarbon đơn vòng hoặc hai vòng, hóa trị một được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N. Cụ thể là, heteroaryl được chọn từ thienyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4*H*-pyrazolyl v.v. và các dẫn xuất benzo của chúng, như, ví dụ, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, v.v.; hoặc pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng, như, ví dụ, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, v.v.; indolizinyl, và các dẫn xuất benzo của chúng; hoặc xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, v.v.

Trong trường hợp R^2 của công thức (I) hoặc (Ia), heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, và các phần tử thế này được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$.

Trong trường hợp R^2 của công thức (I) hoặc (Ia), heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này tùy ý được thế như nêu trên, có thể cụ thể là được thế bằng C_1-C_2-alkyl ở nguyên tử N trên vòng bất kỳ, nếu có mặt.

Trong trường hợp A của công thức (I) hoặc (Ia), heteroaryl có 5 đến 10 cạnh này là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_1-C_3-alkyl, và C_1-C_3-alkoxy, trong đó C_1-C_3-alkyl và C_1-C_3-alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau.

Trong trường hợp A của công thức (I) hoặc (Ia), "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" được hiểu có nghĩa là heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng và trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử trên vòng của hệ vòng hydrocarbon được thay thế bằng một, hai hoặc

ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, S(=O), $S(=O)_2$, hoặc N. "Heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" này là, trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, C_1-C_3-alkyl, và C_1-C_3-alkoxy, trong đó C_1-C_3-alkyl và C_1-C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau

Nhóm heteroaryl 5 cạnh tốt hơn là được chọn từ thienyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4H-pyrazolyl.

Nhóm heteroaryl 6 cạnh tốt hơn là được chọn từ pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl.

Cụ thể là, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này là, tùy ý được thế tốt hơn là bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau và được chọn từ nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo.

Cụ thể là, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ và tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, và được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo.

Tốt hơn là heteroaryl có 6 cạnh này là CF_3-pyrimidinyl, tốt nhất là 2-CF_3-pyrimidin-5-yl. Cũng được ưu tiên là CF_3-pyridazinyl, tốt nhất là 6-CF_3-pyridazin-3-yl.

Nói chung, và trừ khi được nêu theo cách khác, thuật ngữ "heteroaryl" gồm tất cả các dạng đồng phân khả dĩ của nó, ví dụ, các dạng đồng phân vị trí của nó. Do đó, đối với một số ví dụ minh họa không giới hạn, thuật ngữ pyridyl gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, và pyridin-4-yl; hoặc thuật ngữ pyrimidinyl gồm pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl và pyrimidin-5-yl; hoặc thuật ngữ pyridazinyl gồm pyridazin-3-yl và pyridazin-4-yl; hoặc thuật ngữ thiazolyl gồm 1,3-thiazol-5-yl, 1,3-thiazol-4-yl và 1,3-thiazol-2-yl.

Thuật ngữ "C_1-C_4" như được sử dụng trong suốt bản mô tả này được hiểu có nghĩa là nhóm có số nguyên tử cacbon có hạn là 1 đến 4, tức là có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, ví dụ trong trường hợp định nghĩa về "C_1-C_4-alkyl", nó được hiểu có nghĩa

là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon có hạn là 1 đến 4, tức là có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_2-C_6" như được sử dụng trong suốt bản mô tả này được hiểu có nghĩa là nhóm có số nguyên tử cacbon có hạn là 2 đến 6, tức là có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ trong trường hợp định nghĩa về "C_2-C_6-alkyl", nó được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon có hạn là 2 đến 6, tức là có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cũng cần hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_2-C_6" này được hiểu như là gồm khoảng con bất kỳ có trong đó, ví dụ, C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; đặc biệt là C_2-C_3.

Thuật ngữ "C_1-C_3" như được sử dụng trong trường hợp định nghĩa về "C_1-C_3-alkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm alkoxy, có số nguyên tử cacbon có hạn là 1 đến 3, tức là có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Định nghĩa tương tự cũng được áp dụng cho các thuật ngữ "alkyl", alkynyl hoặc "alkoxy" đã nêu khác như được nêu ở đây và có thể được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Cần phải hiểu thêm rằng, ví dụ, thuật ngữ "C_1-C_6" sẽ được hiểu là gồm khoảng con bất kỳ có trong đó, ví dụ, C_1-C_6, C_2-C_3, C_2-C_6, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5; đặc biệt là C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; đặc biệt hơn là C_1-C_4.

Tương tự, định nghĩa nêu trên cũng áp dụng cho "C_1-C_4-alkyl", "C_1-C_3-alkyl", "C_1-C_3-alkoxy", "C_1-C_2-alkyl" hoặc "C_1-C_2-alkoxy" tùy ý được thế bằng 1 đến 5 halogen giống hoặc khác nhau.

Tương tự, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_2-C_6", như được sử dụng trong suốt bản mô tả này, ví dụ trong trường hợp định nghĩa về "C_2-C_6-alkynyl", được hiểu có nghĩa là nhóm alkynyl có số nguyên tử cacbon có hạn là 2 đến 6, tức là có 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần phải hiểu thêm rằng thuật ngữ "C_2-C_6" này sẽ được hiểu là gồm khoảng con bất kỳ có trong đó, ví dụ C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; đặc biệt là C_2-C_3 và C_2-C_4.

Hơn nữa, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_3-C_7", như được sử dụng trong suốt bản mô tả này, được hiểu có nghĩa là nhóm có số nguyên tử cacbon có hạn là 3 đến 7, tức là có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon, ví dụ trong trường hợp định nghĩa về

"C_3-C_7-xycloalkyl", nó được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số nguyên tử cacbon có hạn là 3 đến 7, tức là có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Cần phải hiểu thêm rằng thuật ngữ "C_3-C_7" này sẽ được hiểu là gồm khoảng con bất kỳ có trong đó, ví dụ C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6, C_5-C_7 ; đặc biệt là C_3-C_6.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử chỉ định được thay thế với việc chọn từ nhóm được nêu, miễn là hóa trị bình thường của nguyên tử được chỉ định này trong các trường hợp tồn tại không bị vượt quá, và và miễn là việc thế này cho kết quả là hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các thay đổi chỉ được phép nếu các kết hợp này dẫn đến các hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là số lượng phần tử thế có thể bằng không. Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, các nhóm tùy ý được thế có thể được thế bằng nhiều phần tử thế tùy ý như có thể được dàn xếp bằng cách thay thế nguyên tử hydro bằng phần tử thế không phải hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khả dĩ bất kỳ. Thông thường, số lượng các phần tử thế tùy ý (khi có mặt) nằm trong khoảng từ 1 đến 5, cụ thể là từ 1 đến 3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "một hoặc nhiều", ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của các hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là "một, hai, ba, bốn hoặc năm, cụ thể là một, hai, ba hoặc bốn, cụ thể hơn là một, hai hoặc ba, cụ thể hơn nữa là một hoặc hai".

Sáng chế còn gồm tất cả biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được định nghĩa là hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có số hiệu nguyên tử giống nhau nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường hoặc chủ yếu được thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các nguyên tố đồng vị mà có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế gồm các nguyên tố đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, flo và clo lần lượt như ^{2}H (đoteri), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F và ^{36}Cl. Các biến thể đồng vị nhất định của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tố đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được đưa vào, là hữu dụng trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc nghiên cứu sự phân bố mô cơ chất. Các nguyên tố đồng vị triti và cacbon-14, tức là, ^{14}C, là đặc biệt được ưu tiên vì tính dễ điều chế và dễ dò được của chúng. Hơn nữa, việc thế bằng các nguyên tố đồng

vị như đoteri có thể cung cấp các ưu điểm về điều trị nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo gia tăng hoặc liều lượng yêu cầu giảm và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng các quy trình thông thường đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến như bằng các phương pháp minh họa hoặc bằng các điều chế được mô tả trong các ví dụ sau đây sử dụng các biến thể đồng vị thích hợp của các chất phản ứng thích hợp.

Các chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách phân giải các hỗn hợp raxemic theo các quy trình thông thường, ví dụ, bằng cách tạo ra các muối đồng phân không đối quang sử dụng axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp là axit tartric, axit diaxetyltartric, axit ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng dựa trên cơ sở các khác biệt về vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Các bazơ hoặc axit hoạt tính quang học sau đó được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã được tách ra. Quy trình khác để tách các chất đồng phân quang học bao gồm việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (ví dụ, cột HPLC không đối xứng), cùng hoặc không cùng với sự tạo dẫn xuất thông thường, tùy ý được chọn để tối đa hóa sự phân tách các chất đồng phân đối ảnh. Các cột HPLC không đối xứng thích hợp được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ trong số các loại khác, thường có thể được chọn. Việc phân tách bằng enzym, cùng hoặc không cùng với sự tạo dẫn xuất, cũng là hữu dụng. Tương tự, có thể thu được các hợp chất có hoạt tính quang học theo sáng chế bằng các quy trình tổng hợp không đối xứng sử dụng các nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học.

Để giới hạn các loại chất đồng phân khác nhau giữa các chất đồng phân, có thể tham khảo IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hỗ biến (tautome).

Sáng chế gồm tất cả các chất đồng phân hỗ biến khả dĩ của các hợp chất theo sáng chế dưới dạng các chất đồng phân hỗ biến đơn, hoặc dưới dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân hỗ biến này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng hữu dụng của các hợp chất được bộc lộ ở đây, như các chất chuyển hóa, các hydrat, các solvat, các tiền dược chất, các muối, cụ thể là các muối dược dụng, và cách chất đồng kết tủa.

Khi các dạng số nhiều của các từ như các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và các từ tương tự được sử dụng ở đây thì các từ số nhiều này cũng gồm cả nghĩa số ít là hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat, v.v. đơn.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách tới mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng và phối chế thành dược phẩm hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat hoặc solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ làm yếu tố cấu trúc mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, cụ thể là nước, có thể tồn tại theo tỷ lệ hợp thức hoặc không hợp thức. Trong trường hợp các solvat hợp thức, ví dụ hydrat, các hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- v.v. solvat hoặc hydrat riêng biệt là khả dĩ. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng kiềm tự do hoặc axit tự do hoặc ở dạng ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối như vậy có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng bất kỳ, được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc tính của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19. Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, các muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric, hoặc axit nitric, ví dụ, hoặc với axit hữu cơ,

như axit formic, axit axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyetansulfonat, itaconic, sulfamic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, xitric, tartric, stearic, lactic, oxalic, malonic, suxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hemisulfuric, hoặc axit thioxyanic.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế mà có tính axit đầy đủ, là muối của kim loại kiềm, ví dụ muối natri hoặc muối kali, muối của kim loại kiềm thổ, ví dụ muối canxi hoặc muối magie, muối amoni hoặc muối với kiềm hữu cơ mà nó tạo ra cation chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ muối với N-metyl-glucamin, dimetyl-glucamin, etyl-glucamin, lysin, dixyclohexylamin, 1,6-hexadiamin, etanolamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris-hydroxy-metyl-aminometan, aminopropandiol, kiềm sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Ngoài ra, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được chuyển thành bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat và diamyl sulfat; các halogenua mạch dài như dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua; các aralkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

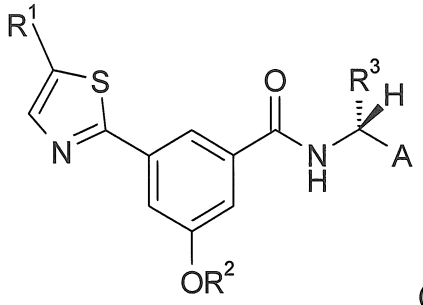
Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế cũng được đề cập là các chất đồng phân, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các hydrat, các solvat, hoặc các muối của chúng, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "este có thể thủy phân được *in vivo*" được hiểu có nghĩa là este có thể thủy phân được *in vivo* của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm cacboxy hoặc hydroxy, ví dụ, este dược dụng được thủy phân trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu gốc. Este dược dụng thích hợp của carboxy bao gồm, ví dụ alkyl, xycloalkyl và phenylalkyl được thế tùy ý, tốt hơn là benzyl este, C_1-C_6 alkoxymetyl este, ví dụ metoxymetyl, C_1-C_6 alkanoyloxymetyl este, ví dụ pivaloyloxymetyl, phtalidyl este, C_3-C_8 xycloalkoxy-cacbonyloxy-C_1-C_6 alkyl este, ví dụ 1-xyclohexylcacbonyloxyetyl; 1,3-dioxolen-2-onylmetyl este, ví dụ, 5-metyl-1,3-dioxolen-2-onylmetyl; và C_1-C_6-alkoxycacbonyloxyetyl este, ví dụ 1-metoxycacbonyloxyetyl và có thể được tạo ra tại nhóm carboxy bất kỳ trong các hợp chất theo sáng chế này. Este có thể thủy phân được *in vivo* của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm hydroxy bao gồm este vô cơ như phosphat este và [alpha]-axyloxyalkyl ete và các hợp chất liên quan là kết quả của quá trình thủy phân *in vivo* bẻ gẫy este để thu được nhóm hydroxy gốc. Ví dụ về [alpha]-axyloxyalkyl ete bao gồm axetoxymetoxy và 2,2-dimetylpropionyloxymetoxy. Việc lựa chọn các nhóm tạo ra este có thể thủy phân được *in vivo* của hydroxy bao gồm alkanoyl, benzoyl, phenylaxetyl và benzoyl được thế và phenylaxetyl, alkoxycacbonyl (để thu được alkyl cacbonat este), dialkylcacbamoyl và N-(dialkylaminoetyl)-N-alkylcacbamoyl (để thu được cacbamat), dialkylaminoaxetyl và carboxyaxetyl. Sáng chế bao gồm tất cả các este như vậy.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ia):



(Ia)

trong đó A, R^1, R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức (I), tốt hơn là R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn nữa là metyl;

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl; và

trong đó A, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl; và

trong đó A, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo; và

trong đó A, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo; và

trong đó A, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^3 là C_1-C_4- alkyl, tốt hơn là metyl; và

trong đó R^1, R^2 và A có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl; và

trong đó $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$ và $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) được thế bằng R^c;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là $-C_2-C_3-alkyl-OR^4$, $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$, $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $-C_2-C_4-alkynyl$; và

trong đó $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$ và $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) được thế bằng R^c;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó

R^2 là $-C_2-C_4-alkyl-OR^4$, $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$, $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $-C_2-C_4-alkynyl$; và

trong đó $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$ và $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) được thế bằng R^c;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là $-C_2-C_3-alkyl-OR^4$, $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$, $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $-C_2-C_4-alkynyl$; và

trong đó $-CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl)$, $C_3-C_4-xycloalkyl$ và $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) được thế bằng R^c;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là $-(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q-$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là $-(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó A, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó A, R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó A, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó A, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó A, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cũng được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

trong đó R^1 và R^2 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Được ưu tiên bổ sung là các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl; và

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

trong đó R^2 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Được ưu tiên bổ sung là các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo; và

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

trong đó R^2 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl; và

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), được thế bằng R^c;

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

q là số nguyên bằng 0,

trong đó R^c được xác định như trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl; và

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; và

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

q là số nguyên bằng 0,

trong đó R^c được xác định như trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

q là số nguyên bằng 1;

trong đó R^c được xác định như trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl hoặc etyl;

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl; và

q là số nguyên bằng 1;

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế;

R^1 là nguyên tử halogen, tốt hơn là clo;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl;

R^3 là C_1-C_4-alkyl, tốt hơn là metyl;

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên khác đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ít nhất chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, tốt hơn là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ,

trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl) không được thế, C_3-C_4-xycloalkyl không được thế, $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) không được thế, hoặc -C_2-C_4-alkynyl;

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 0,

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên khác đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ít nhất chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, tốt hơn là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ,

trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế, trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 1,

trong đó R^c được xác định như trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên khác đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ít nhất chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, tốt hơn là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ,

trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là –$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c như được xác định trong công thức (I), tốt hơn là được thế bằng metyl;

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 1,

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương án được ưu tiên khác đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh ít nhất chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ, tốt hơn là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ,

trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là nguyên tử clo;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl; và

R^3 là metyl,

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn là pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn nữa là pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc thiadiazolyl, trong đó pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl và thiadiazolyl này là tùy ý được thế; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn là pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn nữa là pyrimidinyl, pyridazinyl hoặc thiadiazolyl, trong đó pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrazinyl, thiazolyl và thiadiazolyl này là tùy ý được thế; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là CF_3-pyrimidinyl, tốt hơn là 2-CF_3-pyrimidin-5-yl; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là CF_3-pyrimidinyl, tốt hơn là 2-CF_3-pyrimidin-5-yl; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là CF_3-pyridazinyl, tốt hơn là 6-CF_3-pyridazin-3-yl; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là CF_3-pyridazinyl, tốt hơn là 6-CF_3-pyridazin-3-yl; và

trong đó R^1, R^2 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là xyclopropylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl, metoxyetyl, piperidin-4-yl, pyrolidin-3-yl hoặc azetidin-3-yl mà tùy ý được thế, tốt hơn là xyclopropylmetyl không được thế, oxetan-3-yl không được thế, tetrahydrofuran-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

R^2 là 3-hydroxybutan-2-yl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl, metoxyetyl; hoặc

xyclopropylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl, (4-metylmorpholin-2-yl)metyl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, piperidin-4-yl, pyrolidin-3-yl hoặc azetidin-3-yl mà tùy ý được thế,

tốt hơn là xyclopropylmetyl không được thế, oxetan-3-yl không được thế, (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, (3S)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, [(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl hoặc (2R,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là xyclopropylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl, metoxyetyl, piperidin-4-yl, pyrolidin-3-yl hoặc azetidin-3-yl mà tùy ý được thế, tốt hơn là xyclopropylmetyl không được thế, oxetan-3-yl không được thế, tetrahydrofuran-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

R^2 là 3-hydroxybutan-2-yl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl, metoxyetyl; hoặc

xyclopropylmetyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl, (4-metylmorpholin-2-yl)metyl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, piperidin-4-yl, pyrolidin-3-yl hoặc azetidin-3-yl mà tùy ý được thế,

tốt hơn là xyclopropylmetyl không được thế, oxetan-3-yl không được thế, (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, (3S)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, [(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl hoặc (2R,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là tetrahydrofuran-3-yl không được thế hoặc oxetan-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, (3S)-tetrahydrofuran-3-yl hoặc oxetan-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, hoặc (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^2 là (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, hoặc (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là tetrahydrofuran-3-yl không được thế hoặc oxetan-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế, (3S)-tetrahydrofuran-3-yl hoặc oxetan-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là (3R)-tetrahydrofuran-3-yl không được thế; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl hoặc (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là [(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metyl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia), trong đó:

R^2 là (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, hoặc (2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1, A và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^1 là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^1 là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^3 là nhóm metyl; và

trong đó R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4- alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) nêu trên, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl,

tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4- alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) nêu trên, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4- alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử

nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) nêu trên, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4- alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) nêu trên, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl; và

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là –C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;;

R^2 là –C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl; và

trong đó R^2 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl; và

trong đó R^1 và R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -(CH_2)q-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là $-C_2-C_3$-alkyl-OR^4, $-CH_2-(C_3-C_4$-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, $(CH_2)q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $-C_2-C_4$-alkynyl;

trong đó $-CH_2-(C_3-C_4$-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c, R^1 và R^3 có nghĩa giống như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

trong đó heteroaryl có 5 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -C_2-C_4-alkyl-OH; và

trong đó R^1 và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^3 là metyl; và

trong đó R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là clo;

R^3 là metyl; và

trong đó R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl;

R^2 là $-C_2$-C_4-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b hoặc $-COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl;

R^2 là $-C_2$-C_3-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ hoặc $-COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng Rc; và trong đó –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là -$(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl;

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^3 là metyl;

R^2 là C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là –C_2-C_4-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quạng, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là –C_2-C_4-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là –C_2-C_3-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là –C_2-C_3-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc -C_2-C_4-alkynyl,

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là–$(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl, .

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế

này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là $-(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl,

tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là clo;

R^2 là C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl,

trong đó heteroaryl có 6 cạnh này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, bằng phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là clo;

R^2 là C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl; và

trong đó R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^3 là metyl; và

trong đó R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là clo;

R^3 là metyl;

trong đó R^2 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c;

R^3 là metyl;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen,

-NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; trong đó

–$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tốt hơn là -$(CH_2)_q$-morpholinyl;

R^3 là metyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^1 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b hoặc –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập của -$(CH_2)_q$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0;

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I), và

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là $-C_2$-C_3-alkyl-OR^4, $-CH_2$-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $-C_2$-C_4-alkynyl;

trong đó $-CH_2$-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế một hoặc hai lần, giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ hoặc $-COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập của $-(CH_2)_q$(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này được thế bằng R^c;

q là số nguyên bằng 0; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hại phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

q là số nguyên bằng 1; và

trong đó R^c và R^3 có nghĩa như được xác định trong công thức chung (Ia),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo,

C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl;

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 0,

trong đó R^c có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I), hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là $-(CH_2)_q$-morpholinyl;

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 1,

trong đó R^c có nghĩa như được xác định trong công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là $-(CH_2)_q$-morpholinyl, trong đó nguyên tử nitơ trên vòng được thế bằng R^c; và

R^c là metyl;

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 1,

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 6 cạnh, đặc biệt là pyrimidinyl hoặc pyridazinyl;

trong đó heteroaryl 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo,

C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là clo;

R^2 là –C_2-C_4-alkyl-OH, tốt hơn là 3-hydroxybutan-2-yl; và

R^3 là metyl,

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -C_2-C_3-alkyl-OR^4, CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl, -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc -C_2-C_4-alkynyl

trong đó -CH_2-(C_3-C_4-xycloalkyl), C_3-C_4-xycloalkyl và -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 0,

trong đó R^c có nghĩa như được xác định trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), tốt hơn nữa là các hợp chất có công thức chung (Ia), trong đó:

A là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiazolyl hoặc thiadiazolyl,

trong đó heteroaryl 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, và phần tử thế này được chọn từ nguyên tử flo hoặc clo, C_1-C_2-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo, hoặc C_1-C_2-alkoxy, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh); và trong đó $(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ và các phần tử thế này được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4-alkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, -NR^aR^b và –$COOR^5$; và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ độc lập, nếu có mặt trong nhóm –$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này, được thế bằng R^c; và trong đó -$(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) tốt hơn là –$(CH_2)_q$-morpholinyl;

và

R^3 là metyl; và

q là số nguyên bằng 1,

trong đó R^c có nghĩa như được xác định trong công thức (I),

hoặc chất đồng phân, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất dưới đây được bộc lộ, cụ thể là:

1) 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit
2) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit
3) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

4) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

5) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

6) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

7) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

8) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

9) 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

10) 3-(xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

11) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

12) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

13) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

14) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

15) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

16) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

17) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

18) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

19) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

20) N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

21) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]metyl}benzamit

22) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}benzamit

23) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

24) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

25) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

26) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

27) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

28) N-[(1R)-1-(5-metylpyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

29) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

30) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

31) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

32) N-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

33) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

34) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

35) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

36) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

37) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

38) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

39) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit

40) 3-(but-2-yn-1-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

41) 3-(but-2-yn-1-yloxy)-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

42) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

43) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

44) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

45) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

46) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

47) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

48) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

49) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

50) N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

51) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

52) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]metyl}benzamit

53) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}benzamit

54) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

55) N-[(5-clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

56) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

57) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

58) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

59) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

60) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

61) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

62) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

63) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

64) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

65) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

66) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

67) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

68) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

69) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

70) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

71) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

72) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

73) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

74) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

75) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

76) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

77) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

78) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy] benzamit

79) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

80) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

81) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

82) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

83) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

84) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

85) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

86) N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

87) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

88) N-[(6-metoxypyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

89) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

90) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}benzamit

91) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

92) N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

93) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

94) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

95) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

96) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

97) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

98) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

99) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

100) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

101) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

102) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

103) 3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

104) N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

105) 3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

106) 3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

107) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

108) 3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

109) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

110) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

111) 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

112) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit

113) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit

114) N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit

115) N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzamit

116) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

117) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]benzamit

118) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-[5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamit

119) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

120) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

121) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

122) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

123) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

124) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

125) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

126) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

127) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

128) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

129) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

130) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

131) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

132) N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

133) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

134) N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

135) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

136) 3-(2-metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

137) tert-butyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

138) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

139) 3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

140) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

141) 3-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

142) 3-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

143) 3-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

144) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

145) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

146) tert-butyl 6-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat

147) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]etyl}benzamit

148) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

Cũng được bộc lộ là các hợp chất dưới đây, cụ thể là:

149) 3-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-4-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

150) 3-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

151) N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

152) N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

153) N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

154) N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

155) 3-{[(3S)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

156) 3-[(3-metyloxetan-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

157) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

158) 3-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

159) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

160) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

161) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

162) Chất đồng phân trans 1; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

163) Chất đồng phân trans 2; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

164) N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

165) 3-{[trans-3-(dimetylamino)xyclobutyl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

166) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit

167) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit

168) 3-[(3R)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

169) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

170) 3-[(6-metylpyridazin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

171) N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

172) 3-[(3R)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

173) 3-[(3S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

174) 3-[(3R)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

175) 3-[(3S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

176) 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

177) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

178) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

179) 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

180) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

181) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

182) 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

183) Chất đồng phân trans 1; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

184) Chất đồng phân trans 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

185) Chất đồng phân cis 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

186) Chất đồng phân trans 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

187) Chất đồng phân cis 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

188) Chất đồng phân trans 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

189) Chất đồng phân trans 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

190) tert-butyl (3R)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang

191) 3-(but-2-yn-1-yloxy)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

192) 3-[(3S)-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

193) Chất đồng phân đối ảnh 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{-1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

194) Chất đồng phân đối ảnh 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{-1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

195) Chất đồng phân đối ảnh 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

196) Chất đồng phân đối ảnh 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

197) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

198) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

199) Chất đồng phân không đối quang 2; 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

200) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

201) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

202) 3-(2-azaspiro[3.3]hept-6-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

203) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-pyrolidin-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

204) 3-{[3-flopiperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis

205) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

206) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

207) Chất đồng phân cis 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

208) Chất đồng phân cis 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

209) 3-{[2-metyl-2-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

210) 3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

211) 3-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

212) 3-[(3-flo-1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng chất đồng phân đơn không xác định

213) 3-{[1-(dimetylamino)xyclopropyl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

214) 3-[(2-metyl-2-azaspiro[3.3]hept-6-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

215) N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

216) 3-{[(3-endo)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

217) 3-{[(3-exo)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

218) 3-{[(4aS,7R,7aR)-4-metyloctahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

219) 3-{[(4aS,7S,7aR)-4-metyloctahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

220) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

221) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

222) Chất đồng phân cis 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-metyl-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

223) Chất đồng phân cis 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-metyl-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

224) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

225) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

226) metyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

227) etyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

228) etyl (3S)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat

229) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)azetidin-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

230) Chất đồng phân cis 1; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

231) Chất đồng phân cis 2; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

232) 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

233) 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

234) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

235) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

236) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

237) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

238) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

239) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

240) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

241) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

242) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

243) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

244) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

245) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

246) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

247) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

248) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

249) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

250) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

251) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

252) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

253) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

254) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

255) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

256) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

257) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

258) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

259) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

260) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

261) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

262) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

263) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

264) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

265) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

266) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

267) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

268) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

269) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

270) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

271) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

272) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

273) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

274) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

275) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

276) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

277) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

278) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

279) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

280) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

281) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

282) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

283) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

284) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

285) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

286) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

287) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

288) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

289) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

290) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

291) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

292) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

293) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

294) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

295) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

296) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

297) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

298) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

299) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

300) 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

301) 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

302) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

303) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

304) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

305) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

306) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

307) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

308) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

309) 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

310) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

311) N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit

312) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

313) N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit

314) N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit

315) N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit

316) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit

317) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

318) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

319) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

320) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

321) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

322) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

323) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

324) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

325) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit

326) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

327) 3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

328) 3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

329) 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang

330) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

331) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

332) 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang

333) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

334) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

335) 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang

336) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

337) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

338) 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis

339) Chất đồng phân cis 1; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

340) Chất đồng phân cis 2; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

341) 3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể

342) Chất đồng phân lập thể 1; 3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

343) Chất đồng phân lập thể 2; 3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

344) 3-[(7-isopropyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể

345) metyl 9-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể

346) tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

347) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

348) 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

349) tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

350) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

351) 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

352) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang

353) 3-{[4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang

354) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(flopiperidin-3-yl)metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

355) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(flopiperidin-3-yl)metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

356) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-{[3-flo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

357) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-{[3-flo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

358) 3-[(3-floazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

359) 3-{[4,4-diflopiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

360) 3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

361) 3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

362) 3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

363) 3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

364) 3-{[4-flo-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể

365) 3-{[4-flo-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể

366) 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

367) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

368) 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit

369) N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

370) 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

371) 3-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

372) 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit

373) 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

374) 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

375) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

376) 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

377) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

378) 3-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

379) 3-{[(2R)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

380) 3-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

381) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-(propan-2-yl)morpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

382) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-(propan-2-yl)morpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

383) 3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

384) Chất đồng phân không đối quang 1; 3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

385) Chất đồng phân không đối quang 2; 3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

386) 3-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

387) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

388) 3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

389) 3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

390) 3-{[(2R)-4-etylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

391) 3-{[(2R)-4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

392) metyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

393) metyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

394) 3-(azetidin-3-ylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

395) 3-{[(3R)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

396) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3R)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

397) 3-{[(5S)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

398) 3-{[(5R)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

399) 3-{[(2R)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

400) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

401) 3-{[(2S)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

402) 3-{[(3S)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

403) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

404) tert-butyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

405) 3-[(5-isopropyl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

406) 3-[(5-metyl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

407) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-1-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

408) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(5-propyl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

409) metyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

410) etyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

411) 3-{[(2S)-4-etylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

412) tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

413) 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

414) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

415) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

416) 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

417) 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

418) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

419) 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

Cũng được bộc lộ là các hợp chất, cụ thể là:

3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit.

Các hợp chất được ưu tiên cụ thể là:

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

Hợp chất được ưu tiên hơn nữa là 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydro-furan-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

Các hợp chất cũng được ưu tiên cụ thể là:

3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit.

Hợp chất thậm chí được ưu tiên hơn nữa là 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

Các hợp chất cũng được ưu tiên cụ thể là:

Chất đồng phân trans 2; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân trans 1; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân trans 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân trans 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 1; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 2; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 1; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 2; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

Hợp chất được ưu tiên hơn là chất đồng phân cis 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

Cần phải hiểu rằng, sáng chế cũng đề cập đến sự kết hợp bất kỳ của các phương án ưu tiên mô tả ở trên.

Tổng hợp các hợp chất có công thức chung (I)/(Ia) theo sáng chế

Các hợp chất có công thức chung (I) với nghĩa của R^1-R^3 và A là như được xác định trong công thức chung (I), có thể được tổng hợp theo quy trình chung được mô tả trong Sơ đồ 1 lần lượt bắt đầu từ các chất tổng hợp có công thức (II) hoặc (IV).

Tương tự, các hợp chất có công thức chung (Ia) với nghĩa của R^1-R^3 và A là như được xác định trong công thức chung (Ia), có thể được tổng hợp theo quy trình chung được mô tả trong Sơ đồ 1 lần lượt bắt đầu từ các chất tổng hợp có công thức (II) hoặc (IVa). Các chất trung gian được mô tả trong các Sơ đồ 2 và 3 có nửa este –C(O)OR' được lần lượt đề cập như là metyl, etyl hoặc propyl este (R': metyl, etyl, propyl).

Axit carboxylic có công thức (II) có thể phản ứng với amin có công thức (III) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến để tạo ra các hợp chất có công thức chung (I).

Phản ứng diễn ra sao cho, ví dụ, axit carboxylic có công thức (II) được hoạt hóa bằng các chất phản ứng như dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit (EDCI), N-hydroxybenzotriazol (HOBT), N-[(dimetylamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metyliden]-N-metylmetanamini hexaflophosphat (HATU) hoặc anhydrit propylphosphonic (T3P). Ví dụ, phản ứng với HATU diễn ra trong dung môi trơ, như N,N-dimetylformamit, diclometan hoặc dimetyl sulfoxit với sự có mặt của amin thích hợp có công thức (III) và amin bậc ba (như trietylamin hoặc diisopropyletylamin) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến +60°C.

Cũng có thể chuyển hóa axit carboxylic có công thức (II) thành clorua axit carboxylic tương ứng với clorua axit vô cơ (như phospho pentaclorua, phospho triclorua hoặc thionyl clorua) và sau đó thành các hợp chất đích có công thức chung (I), trong

pyridin hoặc dung môi trơ (như N,N-dimetylformamit), với sự có mặt của amin thích hợp có công thức (III) và amin bậc ba (ví dụ trietylamin) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến +60°C.

Hoàn toàn tương tự, axit carboxylic có công thức (II) có thể phản ứng với amin có công thức (IIIa) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến để tạo ra các hợp chất có công thức chung (Ia).

Theo cách tương tự, các hợp chất có công thức chung (I) có thể thu được từ các este pinacol của axit boronic có công thức chung (IV) bằng phản ứng với các bromo-thiazol có công thức (V) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxyetan và tùy ý, nước) và bằng việc bổ sung bazơ (như trietylamin, kali cacbonat, xesi cacbonat) và hỗn hợp xúc tác-phối tử, ví dụ paladi(II) axetat/ triphenylphosphin, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi (II), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 120°C.

Tương tự, các hợp chất có công thức chung (Ia) có thể thu được từ este pinacol của axit boronic có công thức chung (IVa) bằng phản ứng với các bromo-thịazol có công thức (V).

Các axit carboxylic có công thức chung (II) có thể, ví dụ, thu được từ các este có công thức (VI) bằng phản ứng xà phòng hóa este trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi (ví dụ, metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran) với việc bổ sung dung dịch nước của hydroxit kim loại kiềm, ví dụ, natri hydroxit hoặc lithi hydroxit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C (Sơ đồ 2).

Theo cách tương tự, các axit carboxylic có công thức (XII) có thể thu được từ các este có công thức (X) (Sơ đồ 3), và các axit carboxylic có công thức (XX) từ các este có công thức (XXI) (Sơ đồ 4).

Cách khác, các axit carboxylic có công thức (II) có thể thu được từ các nitril có công thức (XXXIV) bằng phản ứng thủy phân nitril trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp (ví dụ dimetyl sulfoxit hoặc etanol) với việc bổ sụng dung dịch nước của hydroxit kim loại kiềm, ví dụ, natri hydroxit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 130°C (Sơ đồ 5).

Các hợp chất có công thức chung (VI) có thể thu được từ các est pinacol của axit boronic có công thức chung (IX) bằng phản ứng với các bromo-thiazol có công thức chung (V) (Sơ đồ 2), tương tự như việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) từ các hợp chất có công thức (IV).

Theo cách tương tự, các hợp chất có công thức (VII) có thể thu được từ este pinacol của axit boronic có công thức (VIII) và các bromo-thiazol có công thức (V) (Sơ đồ 2).

Cách khác, các hợp chất có công thức chung (VI) có thể thu được từ các phenol có công thức chung (VII) bằng phản ứng với các chất ái điện tử R^2-LG (LG: nhóm rời chuyển) có công thức chung (XXIV) (Sơ đồ 2), bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, dimetyl sulfoxit) với sự có mặt của bazơ (ví dụ, kali cacbonat và xesi cacbonat) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 120°C.

Nhóm rời chuyển thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, clo, bromo, iodo, metansulfonyloxy, *p*-toluensulfonyloxy, triflometansulfonyloxy hoặc nonaflobutansulfonyloxy.

Ngoài ra, các phenol có công thức chung (VII) có thể phản ứng với các rượu R^2-LG (LG: OH) để tạo ra các hợp chất có công thức chung (VI) (Sơ đồ 2), bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, diclometan hoặc tetrahydrofuran) với sự có mặt của triphenylphosphin và diisiopropyl azodicarboxylat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 40°C.

Cách khác, các hợp chất có công thức chung (VI) có thể thu được từ các phenol có công thức chung (VII) bằng phản ứng với các oxiran có công thức chung (XXV) (Sơ đồ 2) làm các chất ái điện tử (trong đó R′′, R′′′có thể độc lập là H hoặc C_1-C_4-alkyl), bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, N,N-dimetylformamit, axetonitril hoặc dimetyl sulfoxit) với sự có mặt của bazơ (ví dụ, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 120°C.

Theo cách tương tự như được mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (X) có thể thu được từ este của axit 3-bromo-5-hydroxybenzoic có công thức (XXVI) và các hợp chất lần lượt có công thức (XXIV) hoặc công thức (XXV) (Sơ đồ 2).

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (VI) cũng có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (XXVIII) bằng phản ứng với rượu heteroaromatic có công thức (XXIV) (LG: OH, R^2: hệ heteroaromatic có 5 đến 10 cạnh), bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, N-metyl-2-pyrolidinon) với sự có mặt của bazơ (ví dụ kali cacbonat hoặc xesi cacbonat) và đồng(I) clorua, bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 220°C (Sơ đồ 2).

Sau khi xử lý và tinh chế, theo quy trình được mô tả, có thể xảy ra trường hợp là thu được axit carboxylic có công thức chung (II) thay vì thu được este có công thức (VI) được nêu trên đây.

Các hợp chất có công thức chung (XXXIV) có thể thu được từ các aryl florua có công thức (XXXII) bằng phản ứng với các rượu R_2-OH có công thức chung (XXXIII) (Sơ đồ 5), bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ N,N-dimetylformamit) với sự có mặt của bazơ (ví dụ natri hydrua) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C.

Các hợp chất có công thức chung (XXXII) có thể thu được từ các est pinacol của axit boronic có công thức chung (XXXI) bằng phản ứng với các bromo-thiazol có công thức (V) (Sơ đồ 5), tương tự như việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) từ các hợp chất có công thức (IV).

Các hợp chất có công thức chung (IV) có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (XI) bằng phản ứng với bis(pinacolato)diboran (Sơ đồ 3) trong dung môi thích hợp (ví dụ 1,4-dioxan) với sự có mặt của kali axetat và chất xúc tác (ví dụ phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan hoặc [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến100°C.

Tương tự, các hợp chất có công thức chung (IVa) có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (XIa).

Theo cách tương tự, các hợp chất có công thức (IX) có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (X) và tương tự các hợp chất có công thức chung (VIII) có thể thu được từ este của axit 3-bromo-5-hydroxybenzoic có công thức (XXVI) (Sơ đồ 2).

Tương tự, các hợp chất có công thức chung (XXXI) có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (XXX) (Sơ đồ 5).

Các hợp chất có công thức chung (XI) có thể thu được từ các axit carboxylic có công thức chung (XII) bằng phản ứng với các amin có công thức chung (III) (Sơ đồ 3), tương tự như quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I) từ các axit carboxylic có công thức (II) và các amin có công thức (III).

Tương tự, các hợp chất có công thức chung (XIa) có thể thu được từ các axit carboxylic có công thức chung (XII) bằng phản ứng với các amin có công thức chung (IIIa).

Các hợp chất có công thức chung (XXVIII) có thể thu được từ các aryl bromua có công thức chung (XXVII) bằng phản ứng với các thiazol có công thức (XXIX) (Met: ví dụ tributylstananyl) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, N,N-dimetylformamit) và bổ sung bazơ (ví dụ, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat) và hỗn hợp chất xúc tác-phối tử (ví dụ paladi(II) axetat/ triphenylphosphin, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C (Sơ đồ 2).

Các amin có công thức chung (IIIa) có thể thu được từ các sulfinamit có công thức chung (XIII) hoặc (XIV) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ, metanol, 2-propanol, dietyl ete) và bổ sung axit (ví dụ axit clohydric) ở nồng độ thích hợp (ví dụ, 4M trong dioxan, 3M trong 2-propanol, 2M trong dietyl ete, 12M trong nước) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C (Sơ đồ 4). Các amin có công thức chung (IIIa) có thể thu được dưới dạng muối mono, bis hoặc tris (ví dụ các muối hydroclorua / dihydroclorua). Cách khác, các muối amin có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến.

Các amin có công thức chung (III) và (IIIa) có thể được sử dụng dưới dạng bazơ tự do hoặc muối có tỷ lượng hóa học không xác định theo, nhưng không giới hạn ở, quy trình tổng hợp được bộc lộ ở đây để thu được các hợp chất có công thức chung (I)/ (Ia) và công thức chung (XI)/ (XIa).

Các sulfinamit có công thức chung (XIII) có thể thu được từ các keton có công thức chung (XVII) mà được chuyển hóa tại chỗ thành các sulfinimit có công thức chung

(XV) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ dietyl ete, tetrahydrofuran) và bổ sung titani(IV) etoxit và (S)-2-tert-butylsulfinamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C. Các sulfinimit (XV) có thể được chuyển hóa trực tiếp thành các sulfinamit có công thức (XIII) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran) và bổ sung L-selectride, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80°C đến -70°C (Sơ đồ 4).

Các sulfinamit có công thức chung (XIV) có thể thu được từ các aldehyt có công thức chung (XVIII) mà được chuyển hóa thành các sulfinimit có công thức chung (XVI) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ dicloetan) và bổ sung Đồng(II) sulfat và (R)-2-tert-butylsulfinamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 80°C. Các sulfinimit (XVI) có thể được chuyển hóa thành các sulfinamit có công thức (XIV) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ete) và bổ sung chất phản ứng Grignard R^3MgX (X: Cl, Br), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến -20°C (Sơ đồ 4).

Các amin có tính chất hóa học lập thể đối nghịch với tính chất hóa học lập thể được mô tả cho các amin có công thức chung (IIIa) có thể được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả cho các amin có công thức (IIIa) bắt đầu từ keton (XVII) và sử dụng (R)-2-tert-butylsulfinamit thay cho (S)-2-tert-butylsulfinamit. Theo cách tương tự, bắt đầu từ aldehyt có công thức (XVIII) và sử dụng (S)-2-tert-butylsulfinamit thay cho (R)-2-tert-butylsulfinamit.

Các keton có công thức chung (XVII) có thể thu được từ các amit Weinreb có công thức chung (XIX) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran, dietyl ete, tert-butyl metyl ete hoặc toluen) và bổ sung chất phản ứng Grignard R^3MgX (X: Cl, Br, I), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C (Sơ đồ 4).

Tương tự, các keton có công thức chung (XVII) có thể thu được từ các nitril có công thức chung (XXII) và chất phản ứng Grignard R^3MgX (X: Cl, Br, I).

Ngoài ra, các keton có công thức chung (XVII) có thể thu được từ các halogenua có công thức chung (XXIII) (Hal: Cl, Br) bằng các phương pháp đã được người có hiểu

biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ N,N-dimetylformamit), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan và chất xúc tác (ví dụ diclobis(triphenylphosphin)paladi(II)), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 100°C và tiếp theo phân cắt chất trung gian enol ete trong điều kiện có tính axit (ví dụ dung dịch axit clohydric), trong dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C (Sơ đồ 4).

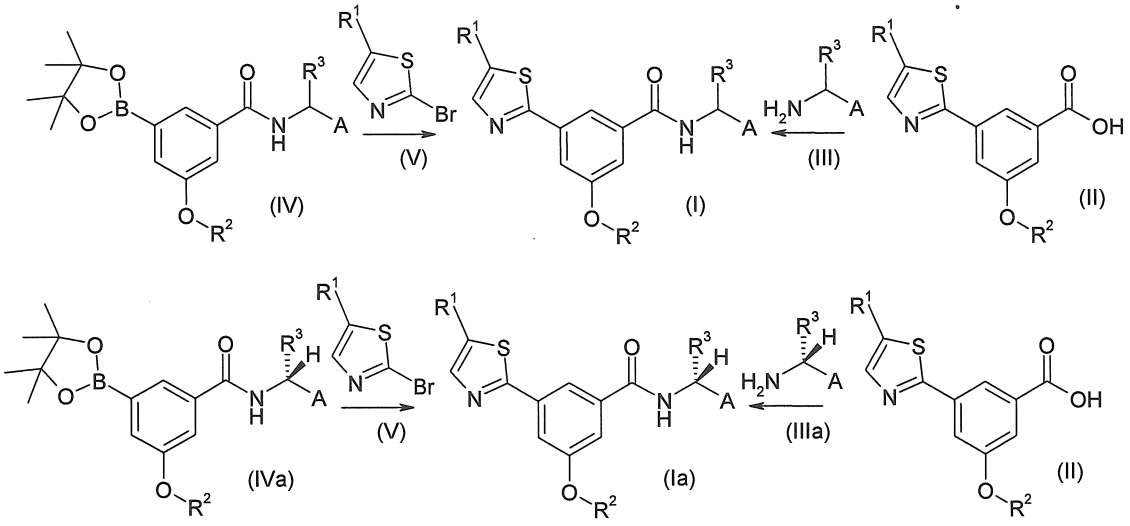
Các amit Weinreb có công thức chung (XIX) có thể thu được từ các axit carboxylic có công thức chung (XX) và N-metoxymetanamin theo cách tương tự như được mô tả cho các amit có công thức (I) từ các axit carboxylic có công thức (II).

Các aldehyt có công thức chung (XVIII) có thể thu được từ các amit có công thức (XIX) bằng các phương pháp khử đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong dung môi thích hợp (ví dụ tetrahydrofuran) và chất khử (ví dụ lithi nhôm hydrua) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80°C đến -70°C (Sơ đồ 4).

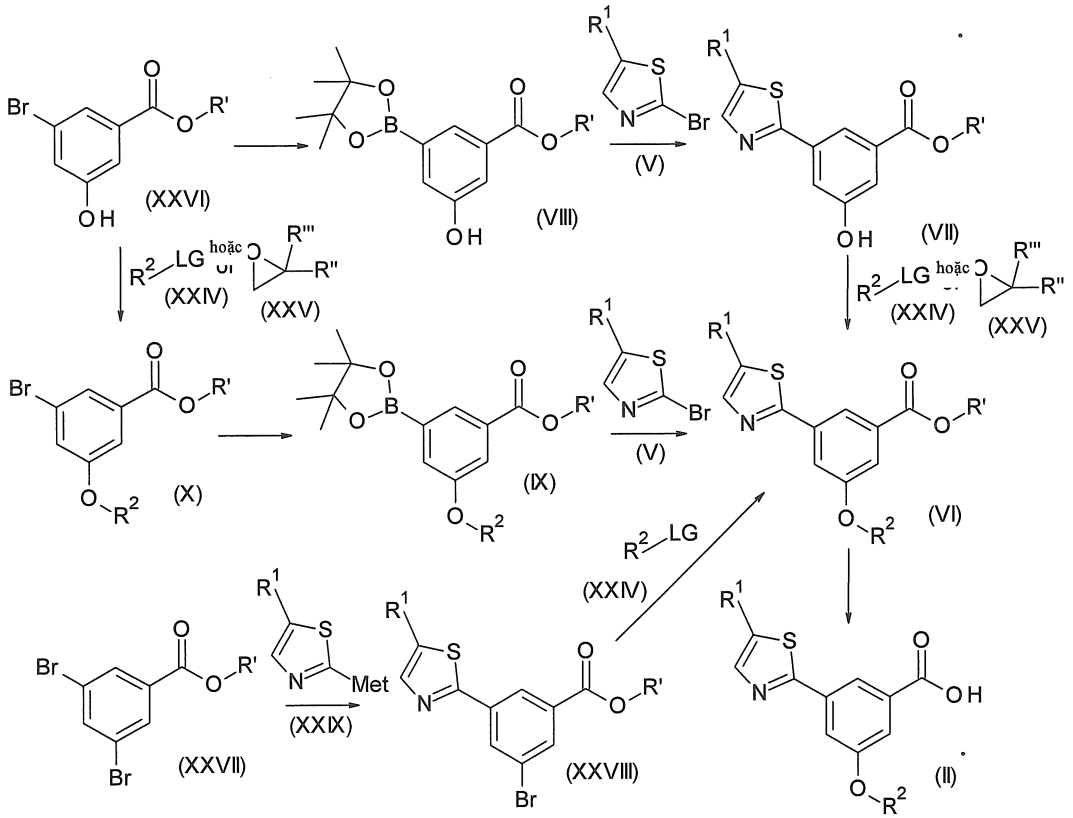
Các bromo-thiazol có công thức chung (V) có thể được tạo ra từ các amino-thiazol có công thức (XXXV) bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến trong môi trường phản ứng thích hợp (ví dụ dung dịch axit bromhydric/ natri nitirit, đồng(II) bromua/ tert-butyl nitrit) trong axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C (Sơ đồ 4).

Ngoài ra, các hợp chất có công thức chung Ia, IIIa, IVa và XIa có thể thu được trực tiếp từ các hỗn hợp đồng phân không đối quang tương ứng triệt quang của chúng có công thức chung I, III, IV và XI thông qua bước tách các hỗn hợp này bằng cách sử dụng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến (ví dụ, phương pháp HPLC điều chế không đối xứng).

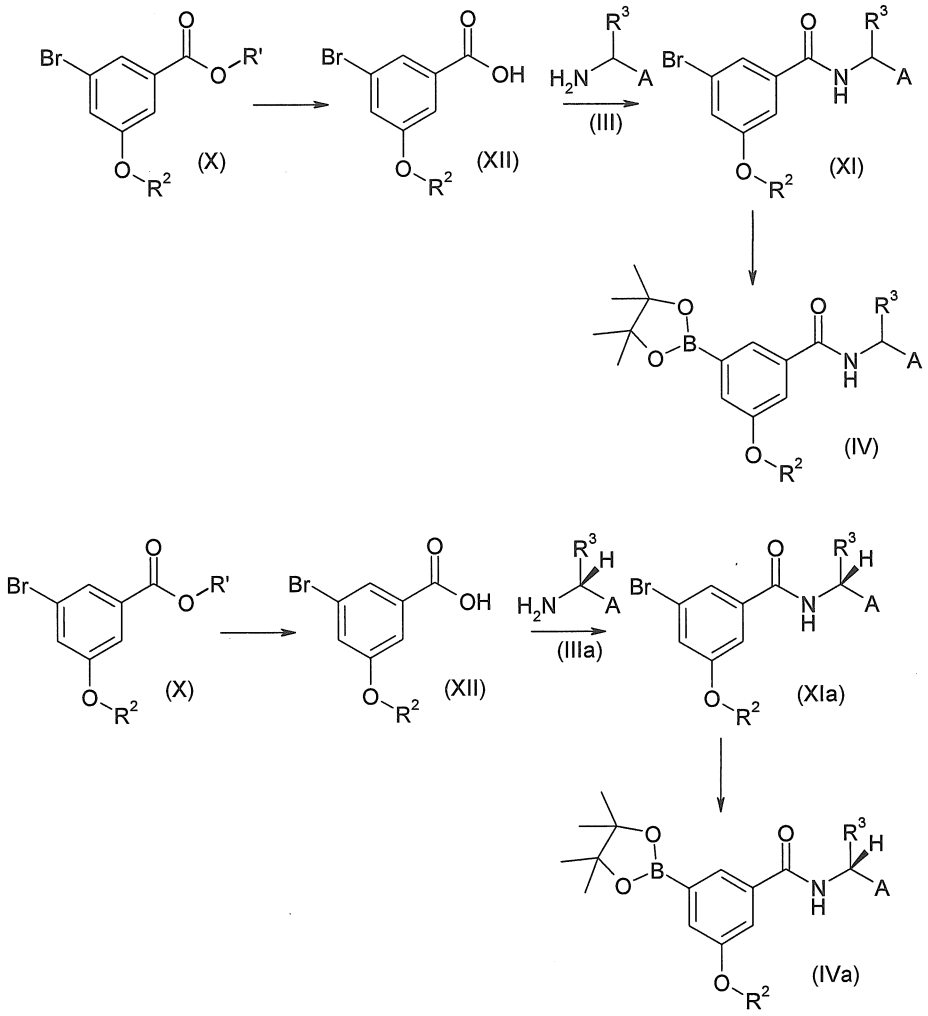
Sơ đồ 1



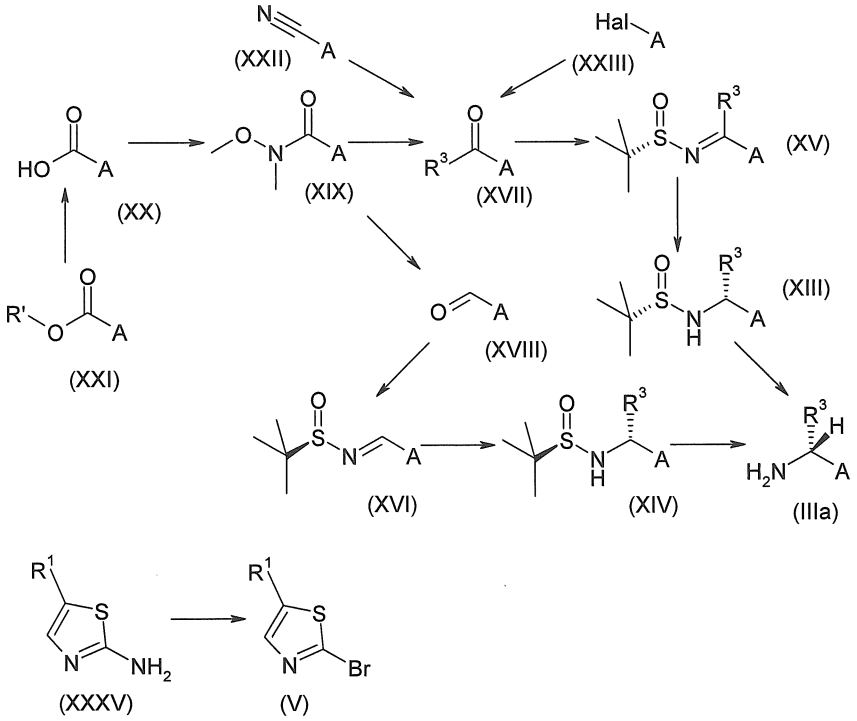
Sơ đồ 2



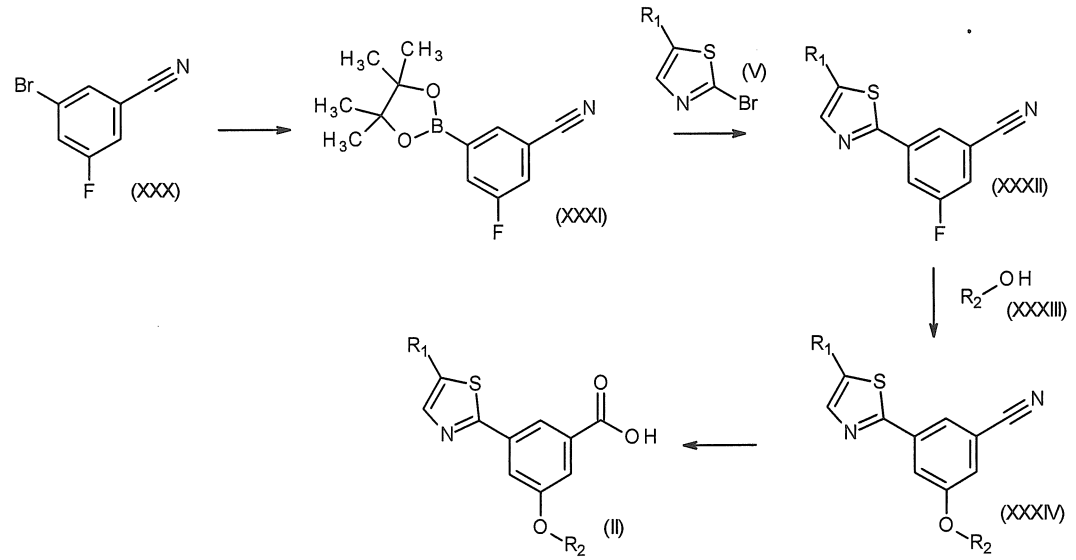
Sơ đồ 3



Sơ đồ 4


(XXII)
(XXIII)
(XX)
(XIX)
(XVII)
(XV)
(XXI)
(XVIII)
(XIII)
(XVI)
(XIV)
(IIIa)
(XXXV)
(V)

Sơ đồ 5


(XXX)
(XXXI)
(V)
(XXXII)
(XXXIII)
(XXXIV)
(II)

Phần thực nghiệm

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Bảng sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong đoạn này, và trong phần Ví dụ.

Chữ viết tắt	Ý nghĩa
Cs_2CO_3	Xesi cacbonat
Cu(I)Cl	Đồng(I) clorua
ca.	khoảng
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DIAD	Diisiopropyl azodicarboxylat
DIPEA	N-Etyl-N-isopropylpropan-2-amin
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DMA	Dimetylaxetamit
DMAP	N,N-Dimetylpyridin-4-amin
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
DP	Sản phẩm mong muốn
EE	Etyl axetat
EEDQ	N-Etoxycacbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
Et_2O	Dietyl ete
h	giờ
HATU	N-[(Dimetylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metylen]-N-metylmetanamin hexaflophosphat
HBr	Hydro bromua
HCl	Axit clohydric
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

IPA	2-Propanol
IPC	Trong bước kiểm tra quy trình (In process check)
K_2CO_3	Kali cacbonat
KOtBu	Kali 2-metylpropan-2-olat
LC-MS	Sắc ký lỏng - Phổ khối
LCMS	Sắc ký lỏng - Phổ khối
LiOH	Lithi hydroxit
M	Mol
µW	Vi sóng
MeCN	Axetonitil
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	Magie sulfat
min	Phút
N	Bình thường
$NaBH_4$	Natri tetrahydroborat
Na_2CO_3	Natri cacbonat
NaH	Natri hydrua
$NaHCO_3$	Natri bicacbonat
NaI	Natri iodua
NaOH	Natri hydroxit
Na_2SO_4	Natri sulfat
NH_4Cl	Amoni clorua
NMP	N-Metyl-2-pyrolidinon
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1´-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$	phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan
PPh_3	Triphenylphosphin
ppm	phần triệu
RT	Nhiệt độ trong phòng

rt	Thời gian lưu
Rt	Thời gian lưu
sat.	bão hòa
SM	Nguyên liệu ban đầu
STAB	Natri triaxetoxybohydrua
T3P	Anhydrit propylphosphonic
TBAI	Tetra-N-butylamoni iodua
TBME	tert-butyl metyl ete
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TMS-Br	Trimetylsilyl bromua

Các phương pháp phân tích

LC-MS, Phương pháp A: Phân tích công suất cao thông thường

Cột	Supelco Ascentis Express 2,1 x 30mm, 2,7µm	
Có sẵn đối với	MS14, MS17, MS18 và MS19	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0	5
	1,5	100
	1,6	100

	1,61	5
Tốc độ dòng	1ml/phút	
Thể tích tiêm	3µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: bước 210-420nm: 1nm (Không phải MS14, thiết bị này có bộ dò bước sóng đơn)	
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850	

LC-MS, Phương pháp B: Phân tích công suất cao thông thường

Cột	Waters Atlantis dC18 2.1 x 50mm, 3µm	
Có sẵn đối với	MS11, MS14, MS17, MS18 và MS19	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0.00	5
	2,50	100
	2,70	100
	2,71	5
	3,50	5
Tốc độ dòng	1ml/phút	
Thể tích tiêm	3µl	

Dò	
Tín hiệu	UV 215
Phổ PDA	Khoảng: bước 210-420nm: 1nm (Không phải MS14, thiết bị này có bộ dò bước sóng đơn)
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos (Shimadzu): 100-1000 Scan Pos (MS14): 130-850

LC-MS, Phương pháp C: Phân tích công suất cao thông thường ở độ pH cao

Cột	Phenomenex Gemini-NX C18 2.0 x 50mm, 3um	
Có sẵn đối với	MS10	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 2mM amoni bicacbonat, được đệm đến độ pH bằng 10	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0,00	1
	1,80	100
	2,10	100
	2,30	1
	3,50	1
Tốc độ dòng	1ml/phút	
Thể tích tiêm	3µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	

Phổ PDA	Khoảng: bước 210-420nm: 1nm
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos: 150-850

LC-MS, Phương pháp phân tích D:

Cột	Waters Atlantis dC18 2,1 x 100mm, 3µm	
Có sẵn đối với	MS11, MS17, MS18 và MS19	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0,00	5
	5,00	100
	5,40	100
	5,42	5
	7,00	5
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Thể tích tiêm	3µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: bước 210-420nm: 1nm	
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos: 100-1000	

LC-MS, Phương pháp phân tích E: Độ pH cao

Cột	Phenomenex Gemini –NX C18 cột 2,0 x100mm, 3µm	
Có sẵn đối với	MS10	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 2mM amoni bicacbonat, được đệm đến độ pH bằng 10	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0,00	5
	5,50	100
	5,90	100
	5,92	5
	7,00	5
Tốc độ dòng	0,5 ml/phút	
Thể tích tiêm	3µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: bước 210-420nm: 1nm	
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos: 100-1000	

LC-MS, Phương pháp phân tích F:

Cột	Phenomenex Kinetix-XB C18 2,1 x 100mm, 1,7µm
Có sẵn đối với	MSQ1
Nhiệt độ cột	40°C
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic

	B, Axetonitril + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	7,00	5
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Thể tích tiêm	1 µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: bước 200-400nm: 1nm	
Thiết lập tín hiệu MSD	Scan Pos: 150-850	

LCMS phân tích Phương pháp 1, độ pH thấp:

Thiết bị: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

LCMS phân tích Phương pháp 2, độ pH cao:

Thiết bị: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2% thể tích dung dịch amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradien: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; tốc độ dòng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; quét DAD: 210-400 nm.

Các phương pháp phân tích không đối xứng:

Phương pháp	Loại cột	Tốc độ dòng (ml/phút)	Bước sóng dò (nm)	Điều kiện đẳng dòng
1	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	20:80 MeOH/CO_2
2	Lux C3 (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	2:8 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
3	Lux C4 (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	25:75 MeOH/CO_2
4	Lux C4 (4,6mm x 250mm, 5um)	1	210-400	50:50 Heptan/IPA (DEA được bổ sung dưới dạng chất cải biến)
5	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	25:75 EtOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
6	Lux C1 (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-280	3:7 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích DEA)
7	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	21	210-400	25:75 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
8	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	40:60 EtOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
9	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	1	254	60:40 Heptan/IPA (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
10	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	35:65 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
11	Lux C1 (4,6mm x 250mm, 5um)	1	220	70:30 Heptan/EtOH (0,1% thể tích/thể tích DEA)
12	Lux C1 (4,6mm x 250mm, 5um)	1	220	40:60 Heptan/EtOH (0,1% thể tích/thể tích DEA)
13	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	30:70 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
14	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	20:80 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
15	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	25:75 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)

16	Amy-C (4,6mm x 250mm, 5um)	4	210-400	10:90 đến 50:50 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)

Các phương pháp HPLC phân tích không đối xứng

Phương pháp A:

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; Cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert-butyl metyl ete + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 95%A + 5%D; tốc độ dòng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 325 nm

Phương pháp B:

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: Chiralpak IF 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 16%B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm

Phương pháp C:

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: hexan; dung môi rửa giải B: 2-propanol; đẳng dòng: 70%A+30%B; tốc độ dòng 1,0ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD ở 254 nm

Phương pháp D:

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 80%A+20%B; tốc độ dòng 1,0ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm

Phương pháp E:

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; tốc độ dòng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm

Phương pháp F:

Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; cột: LUNA HILIC 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol + 0,2% thể tích dietylamin (99%);

đẳng dòng: 20%B; tốc độ dòng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD ở 254nm

Phương pháp G:

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IF 3µ 100x4,6mm; Dung môi rửa giải A: nước, Dung môi rửa giải B: axetonitril; đẳng dòng: 70%A + 30%B; tốc độ dòng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; MWD ở 220 nm

Các phương pháp tinh chế:

Hệ sắc kí Biotage Isolera™ sử dụng cột silic dioxit đã nhồi sẵn và cột silic dioxit cải biến đã nhồi sẵn.

HPLC điều chế, Phương pháp A: Độ pH cao

Cột	Waters Xbridge C18 30 x 100mm, 10um	
Có sẵn đối với	Gilson 3 và Gilson5	
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ trong phòng	
Pha động	A, Nước + 0,2% Amoni hydroxit	
	B, Axetonitril + 0,2% Amoni hydroxit	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0	5
	2,5	5
	16,05	95
	18,2	95
	19,1	5
	20	5
Tốc độ dòng	40ml/phút	
Thể tích tiêm	1500µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	

HPLC điều chế, Phương pháp B: Độ pH thấp

Cột	Waters Sunfire C18 30 x 100mm, 10um	
Có sẵn đối với	Waters02	
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ trong phòng	
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% chất hữu cơ
	0	5
	2	5
	2,5	10
	14,5	100
	15,5	100
	16	5
	17	5
Tốc độ dòng	40ml/phút	
Thể tích tiêm	1500µl	
Dò		
Tín hiệu	UV 215	

Các phương pháp HPLC điều chế

HPLC điều chế, phương pháp 1:

Hệ: Hệ tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; cột: XBrigde C18 5µm 100x30 mm; Dung môi: A = H2O + 0,1% thể tích axit formic (99%), B = axetonitril; Gradien: 0-8 phút 10-100% B, 8-10 phút 100% B; tốc độ dòng: 50 mL/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; Dung dịch: Tối đa

250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF; Tiêm: 1 x 2,5 mL; Dò: bước sóng quét DAD 210–400nm; MS ESI+, ESI-, phạm vi quét 160-1000 m/z.

HPLC điều chế, phương pháp 2:

Hệ: Hệ tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; cột: XBrigde C18 5µm 100x30 mm; Dung môi: A = H2O + 0,1% thể tích amoniac (99%), B = axetonitril; Gradien: 0-8 phút 10-100% B, 8-10 phút 100% B; tốc độ dòng: 50 mL/phút; nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng; Dung dịch: Tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF; Tiêm: 1 x 2,5 mL; Dò: bước sóng quét DAD 210–400nm; MS ESI+, ESI-, phạm vi quét 160-1000 m/z.

Các phương pháp tinh chế không đối xứng:

Phương pháp	Loại cột	Tốc độ dòng (ml/phút)	Bước sóng dò (nm)	Điều kiện đẳng dòng
1	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	20:80 MeOH/CO_2
2	Lux C3 (21,2mm x 250mm, 5um)	50	210	20:80 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
3	Lux C4 (20mm x 250mm, 5um)	50	210	25:75 MeOH/CO_2
4	Lux C4 (20mm x 250mm, 5um)	21	212	50:50 Heptan/IPA (DEA được bổ sung dưới dạng chất cải biến)
5	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	25:75 EtOH/CO_2
6	Lux C1 (20mm x 250mm, 5um)	50	215	25:75 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích DEA)
7	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	25:75 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
8	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	40:60 EtOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
9	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	42	210	70:30 Heptan/IPA (0,1% thể tích/thể tích NH_3)

10	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	220	35:65 MeOH/CO_2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
11	Lux C1 (20mm x 250mm, 5um)	21	220	70:30 Heptan/EtOH (0,1% thể tích/thể tích DEA)
12	Lux C1 (20mm x 250mm, 5um)	21	220	50:50 Heptan/EtOH (0,1% thể tích/thể tích DEA)
13	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	25:75 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
14	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	210	15:85 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)
15	Amy-C (20mm x 250mm, 5um)	50	215	25:75 MeOH/CO2 (0,1% thể tích/thể tích NH_3)

Các phương pháp HPLC điều chế không đối xứng

Phương pháp A:

Thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; cột: Chiralpak IE 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: etanol + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: tert.-butyl metyl ete; đẳng dòng: 5%A+95%B; tốc độ dòng 50,0 ml/phút; UV 325 nm

Phương pháp B:

Thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IF 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 16%B; tốc độ dòng 100,0 ml/phút; nhiệt độ: 40°C; BPR: 150bar; MWD ở 254nm

Phương pháp C:

Thiết bị: Agilent PrepHPLC 1200, cột: Chiralpak IC 5µ 250x20mm; dung môi rửa giải A: hexan; dung môi rửa giải B: 2-propanol; đẳng dòng: 70%A+30%B; tốc độ dòng 15,0 ml/phút; UV ở 254 nm

Phương pháp D:

Thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IC 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 80%A+20%B; tốc độ dòng 50,0 ml/phút; UV 254 nm

Phương pháp E:

Thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IC 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 70%A+30%B; tốc độ dòng 50,0 ml/phút; UV 254 nm

Phương pháp F:

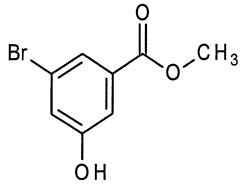
Thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: LUNA HILIC 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A CO_2, dung môi rửa giải B: metanol + 0,5% thể tích amoniac (32%); đẳng dòng: 20%B; tốc độ dòng 100,0 ml/phút; nhiệt độ: 40°C; BPR: 90bar; MWD ở 254nm

Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc đặt tên hóa học của các hợp chất ví dụ và hợp chất trung gian được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm ACD của ACD/LABS hoặc phần mềm Marvin của ChemAxon.

Thời gian phản ứng được xác định rõ ràng trong các quy trình ở phần thực nghiệm, hoặc các phản ứng được tiến hành đến khi hoàn thành. Các phản ứng hóa học được theo dõi và đánh giá sự hoàn thành của chúng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ, như phương pháp sắc ký lớp mỏng, ví dụ trên đĩa phủ silicagel, hoặc bằng các phương pháp LCMS.

Hợp chất trung gian 1: Metyl 3-bromo-5-hydroxybenzoat

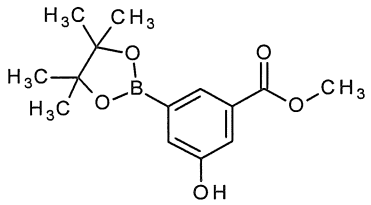


Dung dịch chứa axit 3-bromo-5-hydroxybenzoic (47,7g, 0,22mol) và axetyl clorua (31,5ml, 0,44mol) trong metanol (500ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu

trong 16 giờ. Phân tích TLC chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm duy nhất. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được 49,9g (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,74 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

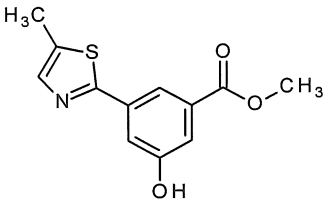
Hợp chất trung gian 2: Metyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hòa tan metyl 3-bromo-5-hydroxybenzoat (26g, .112,5mmol), bis(pinacolato)diboran (31,4g, 123,8mmol) và kali axetat (33,1g, 337,6mmol) trong 1,4-dioxan (450 ml) và bổ sung dung dịch $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (4,6g, 5,62mmol) đã được khử khí bằng dòng nitơ trong 10 phút vào đó và dung dịch thu được được khử khí bằng dòng nitơ trong 5 phút nữa trước khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua Celite® và cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký silic dioxit khô nhanh (rửa giải bằng 0 - 25% EtOAc trong heptan). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm, tạo huyền phù đặc vật chất thu được trong heptan và thu gom chất rắn bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với lượng 30,1g (hiệu suất 96%) dưới dạng bột màu kem.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,04 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

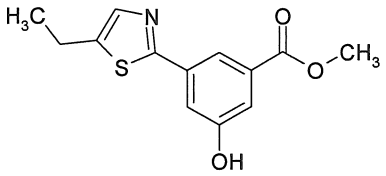
Hợp chất trung gian 3: Metyl 3-hydroxy-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hòa tan hợp chất trung gian 2 (1,0g, 3,60mmol) và 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (0,451ml, 4,32mmol) trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (8,63ml) và THF (58,7ml). Khử khí dung dịch bằng dòng nitơ trong 10 phút, bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (395,3 mg, 0,539mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 17 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng (giám sát bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh bằng nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 12 - 80% EtOAc trong heptan trên cột 25g KP-SiO_2 đã nhồi trước) để thu được 359,7 mg (hiệu suất 40%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,06 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

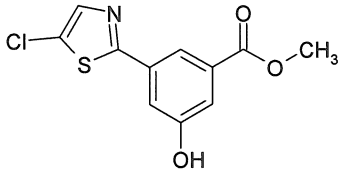
Hợp chất trung gian 3A: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-hydroxybenzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (7,08g, 25,5mmol), 2-clo-5-etyl-1,3-thiazol (4,51g, 30,5mmol), [1,1,-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (3,12g, 3,82mmol), và K_2CO_3 (31ml, 2,0M, 61mmol) trong THF (420ml) được khuấy ở điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 2,54g (hiệu suất 38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,26 - 1,32 (m, 3 H) 2,89 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,66 (t, 1 H) 7,87 (t, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

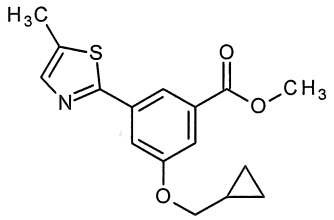
Hợp chất trung gian 3B: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-hydroxybenzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (30,1g, độ tinh khiết 50%, 54,2mmol), 2-bromo-5-clo-1,3-thiazol (14,0g, 70,4mmol), [1,1,-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (6,63g, 8,13mmol), và K_2CO_3 (65ml, 2,0 M, 130mmol) trong THF (890ml) được khuấy ở điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 5,21g (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 3,85 - 3,90 (m, 3 H) 7,44 (dd, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,84 (t, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 10,35 (br. s., 1 H).

Hợp chất trung gian 4A: Metyl 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



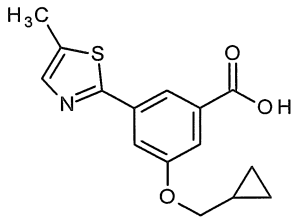
Hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,0mmol), (bromometyl)xyclopropan (331uL, 3,41mmol) và kali cacbonat (554 mg, 4,01mmol) được khuấy trong axetonitril ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được tái xử lý bằng (bromometyl)xyclopropan (331uL, 3,41mmol) và khuấy ở 100°C trong 4 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 1 - 40% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 50g HP-SiO_2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 498,4mg (hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn bán tinh thể màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,10 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz,

5H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 0,73 – 0,60 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A): Rt = 1,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5A: axit 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

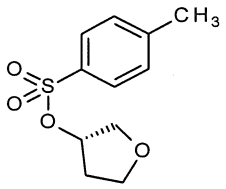


Hợp chất trung gian 4A (498,4mg, 1,48mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và THF (5ml). Bổ sung LiOH 1M (2,2ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 2 giờ. Bổ sung tiếp LiOH 1M (1ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và cho cặn thu được vào trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (2 x 5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng DCM (4 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 389,5mg (hiệu suất 91%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 0,68 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 0,39 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

LC-MS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6B: (3S)-Tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat

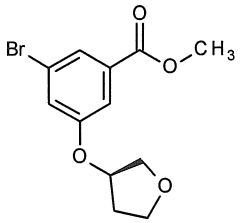


Dung dịch chứa (3S)-tetrahydrofuran-3-ol (23,6,0g, 268mmol), TEA (56ml, 402mmol) và trimetylamin hydroclorua (2,6g, 27mmol) được khuấy trong DCM

(500ml) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng phần 4-metylbenzensulfonyl clorua (63,8g, 335mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. TLC (50% EtOAc trong heptan) chỉ ra sự tiêu thụ hoàn toàn rượu. 4-Metylbenzensulfonyl clorua dư được phản ứng với N,N-dimetyletan-1,2-diamin (8,8ml, 80mmol). Rửa hỗn hợp phản ứng thô bằng dung dịch HCl 1M (2 x 500ml) và phần chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 64,6g (hiệu suất 99%) dưới dạng dầu nhớt màu cam.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,11 (tt, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,12 – 2,07 (m, 2H).

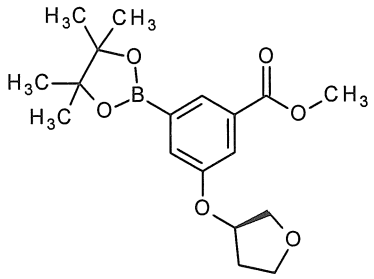
Hợp chất trung gian 7: Metyl 3-bromo-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (15g, 4,33mmol), hợp chất trung gian 6B (20,4g, 84,4mmol) và xesi cacbonat (42,3g, 129,8mmol) được khuấy trong axetonitril (250ml) ở 100°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội qua celite, rửa bằng EtOAc và bay hơi dịch lọc. Cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (200ml), rửa bằng nước (2 x 200ml), nước muối (100ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 1 - 50% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 340g HP-SiO_2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 18,12g (hiệu suất 92%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,77 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 4,96 (ddt, J = 6,2, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 7H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H).

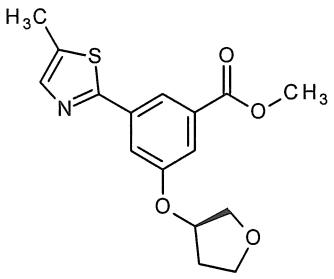
Hợp chất trung gian 8: Metyl 3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]oxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hợp chất trung gian 7 (18,1g, 59,8mmol), bis(pinacolato)diboran (16,7g, 65,7mmol) và kali axetat (17,6g, 179,3mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (200ml) và dung dịch được loại khí bằng dòng nitơ trong 10 phút. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2,4g, 2,99mmol) được bổ sung vào đó và dung dịch thu được được loại khí bằng dòng nitơ trong 10 phút nữa trước khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó lọc qua Celite® và cô trong chân không để thu đượcchất rắn màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký silic dioxit khô nhanh (rửa giải bằng 0 - 25% EtOAc trong heptan). Vật chất này được tinh chế thêm bằng cách tạo huyền phù đặc trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 16,57g (hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 5,03 (ddt, J = 6,4, 4,4, 2,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 7H), 2,32 – 2,08 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 4B: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



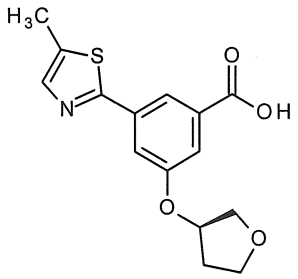
Hợp chất trung gian 8 (5,2g, 14,9mmol), 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (1,87ml, 17,9mmol) và xesi cacbonat (12,2g, 37,3mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước 4:1 (75ml). Loại khí dung dịch này bằng dòng nitơ trong 10 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (517,7mg, 0,45mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước

(100ml) và chiết bằng DCM (2 x 100ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 1 - 40% EtOAc trong heptan trên cột 100g KP-SiO_2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 3,06g (hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,07 (td, J = 4,1, 2,2 Hz, 1H), 4,11 – 3,86 (m, 7H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,35 – 2,09 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 320 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5B: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic

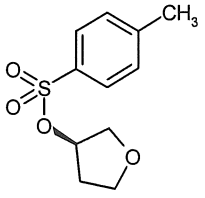


Tương tự như hợp chất trung gian 5A, phản ứng của 8g (25,0mmol) hợp chất trung gian 4B với dung dịch lithi hydroxit 1M (20ml) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 5,83g (hiệu suất 76%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,30 (s, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 4,12 – 3,87 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,39 – 2,11 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 305,9 $(M+H)^+$.

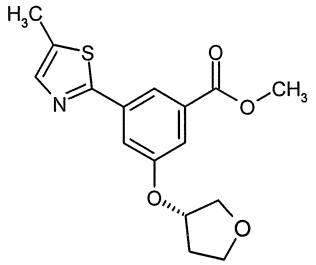
Hợp chất trung gian 6C: (3R)-Tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa (3R)-tetrahydrofuran-3-ol (18,0g, 204mmol), TEA (43ml, 306mmol) và trimetylamin hydroclorua (1,95g, 20mmol) được khuấy trong DCM (625ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (42,8g, 2255mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. 4-Metylbenzensulfonyl clorua dư được phản ứng với N,N-dimetyletan-1,2-diamin (26ml, 245mmol). Bổ sung nước vào đó và chiết hỗn hợp phản ứng thô ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 41g (83% hiệu suất) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,08 (dtd, *J*=14,29, 8,32, 8,32, 6,08 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,61 - 3,80 (m, 4 H) 5,12 (ddt, *J*=5,83, 3,87, 1,62, 1,62 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,36 Hz, 2 H).

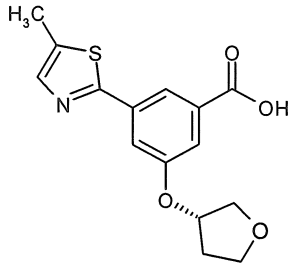
Hợp chất trung gian 4C: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hợp chất trung gian 3 (4,5g, 18,2mmol), hợp chất trung gian 6C (5,3g , 21,8mmol) và xesi cacbonat (8,9g, 27,3mmol) được khuấy trong DMF (100ml) ở 90°C trong 36 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EE) để thu được 3,9g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 3,74 - 3,82 (m, 1 H) 3,82 - 3,94 (m, 6 H) 5,19 - 5,26 (m, 1 H) 7,48 (dd, *J*=2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H).

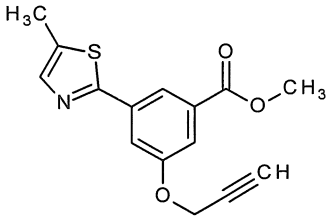
Hợp chất trung gian 5C: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Hợp chất trung gian 4C (3,9g, 12,2mmol) được hòa tan trong MeOH (200ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (30,5ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 2N, chiết pha nước bằng DCM và cô các phần chất hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,3g (hiệu suất 62%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 - 2,30 (m, 1 H) 3,73 - 3,94 (m, 4 H) 5,20 (dd, *J*=5,96, 4,44 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J*=2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=2,41, 1,65 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 13,06 - 13,46 (m, 1 H).

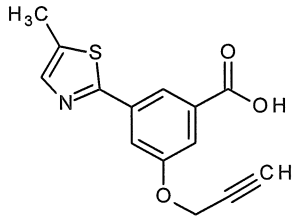
Hợp chất trung gian 4D: 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoat



Bổ sung K_2CO_3 (831,6mg, 6,017mmol) và 3-bromoprop-1-yn (201,1µL, 1,805mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,203mmol) trong axeton (15ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ trong điều kiện hồi lưu sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và bay hơi đến khô. Vật chất thô được xử lý trong DCM và rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M và nước muối. Bay hơi pha hữu cơ đến khô để thu được bột màu nâu vàng sẫm, 489mg (hiệu suất >100%). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên cột đã nhồi trước 10g silic oxit, rửa giải bằng EtOAC/ heptan 0 - 100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 335mg (hiệu suất 97%) dưới dạng bột màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,16 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

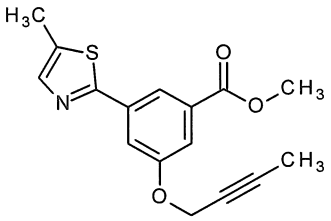
Hợp chất trung gian 5D: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzoic



Tương tự như hợp chất trung gian 5A, phản ứng giữa 300mg (0,625mmol) hợp chất trung gian 4D với dung dịch lithi hydroxit 1M (0,9ml) thu được 159mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,07 – 7,94 (m, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 4E: Metyl 3-(but-2-yn-1-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat

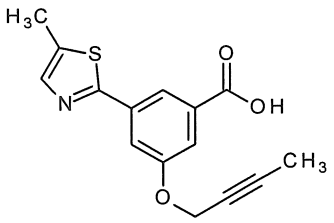


Bổ sung K_2CO_3 (693mg, 5,0mmol) và 1-bromo-2-butyn (175,4µl, 2,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1,0mmol) đã được hòa tan trong axeton (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 60°C trong ống được bịt kín. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc và bay hơi đến khô. Xử lý cặn thu được trong DCM và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$) và bay hơi ở điều kiện áp suất giảm để thu được 300,9mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 8,15 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 4,75 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,87 (t, J = 2,3 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,43 phút, MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)+.

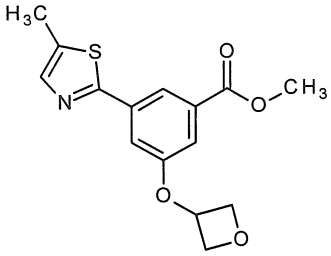
Hợp chất trung gian 5E: Axit 3-(but-2-yn-1-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch LiOH 1M (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4E (300mg, 1,00mmol) trong MeOH (5ml) và THF (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và thu gom kết tủa bằng cách lọc trong chân không và làm khô trong lò chân không để thu được 245,1mg (hiệu suất 85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ 8,00 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (q, J = 1,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 2,3 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 4F: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzoat



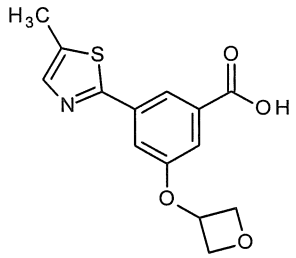
Hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,2mmol), oxetan-3-yl tosylat (357mg, 1,56mmol) và xesi cacbonat (588mg, 1,81mmol) được kết hợp trong axetonitril (5ml) và khuấy ở 100°C trong ống được bịt kín trong 6 giờ, sau đó ở 110°C trong 4 giờ. Làm

nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua celite, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel rửa giải bằng heptan - etyl axetat 9:1 đến 2:3) để thu được 163,5mg (hiệu suất 43%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 5,07 – 4,98 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 7,9, 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,29 phút, MS (ESIpos): m/z = 309,95 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5F: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzoic

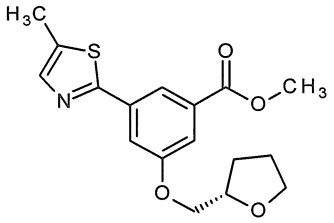


Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzoat (163,5mg, 0,52mmol) được khuấy trong dung dịch LiOH 1M (1ml), THF (2ml) và MeOH (2ml) trong 1 giờ. Các chất hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được được xử lý trong nước (5ml) và axit hóa đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1M. Thu gom kết tủa thu được bằng các lọc chân không để thu được 151,8mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,31 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,80 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,12 phút, MS (ESIpos): m/z = 219,95 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4G: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat

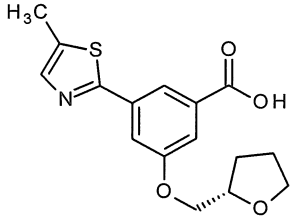


Bổ sung DIAD (0,6ml, 3,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,0mmol), (2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetanol (245mg, 2,4mmol) và PPh_3 (789mg, 3,0mmol) trong DCM (20ml) và khuấy dung dịch thu được trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng 20 - 60% EtOAc trong heptan) để thu được 550mg (hiệu suất 50%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 4H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F): Rt = 3,64 phút, MS (ESIpos); m/z = 33 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 5G: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



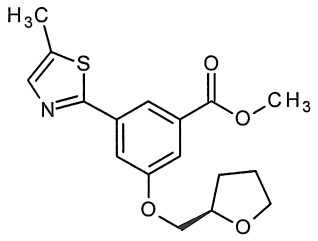
Hỗn hợp của metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat (600mg, 1,83mmol) và LiOH 1M (10ml, 10mmol) trong THF (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Trung hòa phản ứng bằng HCl 1M (10ml) ở 0°C, trước khi bổ sung 10ml dung dịch đệm (pH = 6,5). Chiết pha nước bằng

$CHCl_3$/ iPrOH (1:1, 4 x 5ml) và làm khô lớp hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng 50% EtOAc trong heptan và sau đó 10% MeOH trong DCM) để thu được 520mg (hiệu suất 84%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 1,66 (m, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích A): Rt = 1,22 phút, MS (ESIpos); m/z = 391 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4H: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat

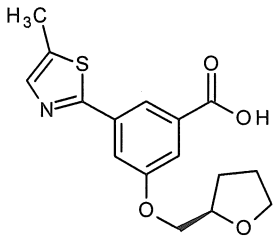


Bổ sung (2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetanol (295mg, 2,9mmol) và triphenylphosphin (950mg, 3,6mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 3 (600mg, 2,4mmol) trong DCM (10ml). DIAD (0,7ml, 3,6mmol) được bổ sung vào đó ở ~10°C và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và hòa tan cặn thu được trong THF (10ml) và tái xử lý nó bằng (2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetanol (150mg, 1,4mmol), triphenylphosphin (475mg, 1,8mmol), DIAD (0,7ml, 3,6mmol) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và phân bố cặn thu được giữa nước (20ml) và EtOAc (20ml). Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (2 x 20ml) và các phần chất hữu cơ gom lại được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 12 - 100% EtOAc trong heptan trên cột SiO_2 đã nhồi trước 55g KP-NH) để thu được 973mg (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,11 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 3,93 (s, 4H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,39 phút, MS (ESIpos): m/z = 334,1 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 5H: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]benzoic

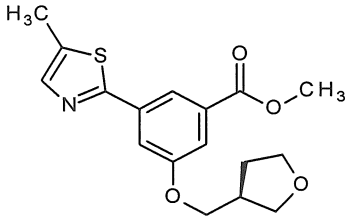


Bổ sung LiOH 1M (1,84ml, 1,84mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat (973mg, độ tinh khiết ~45%, 1,31mmol) trong THF (1,8ml) và metanol (1,3ml) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ các dung môi hữu cơ, pha loãng bằng NaOH 1M (13ml) và rửa bằng etyl axetat (2 x 20ml). Axit hóa pha nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không để thu được 258mg (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 13,27 (s, 0,5H), 8,05 – 7,91 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 320 $(M+H)^+$.

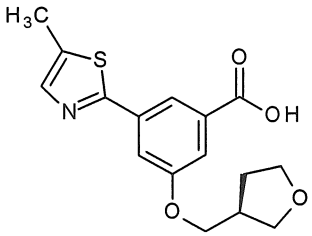
Hợp chất trung gian 4I: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Bổ sung DIAD (355 µl, 1,8mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,2mmol), (3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetanol (185mg, 1,8mmol) và triphenylphosphin (475mg, 1,8mmol) trong DCM (10ml) và khuấy dung dịch thu được qua thời gian cuối tuần (~65 giờ) ở nhiệt độ trong phòng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (20ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 20ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 35:65) để thu được 700mg (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,09 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,96 – 3,88 (m, 5H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (hept, J = 6,8, 6,2 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 5I: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



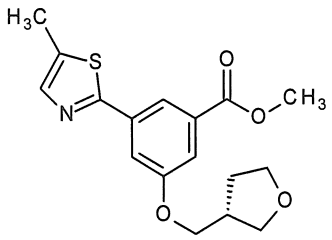
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (3ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat (939mg, 1,41mmol, độ tinh khiết ~50%) trong THF (3ml). Khuấy mạnh phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung thêm phần dung dịch nước natri hydroxit 1M (1ml) vào đó và khuấy mạnh phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axit hóa hỗn hợp phản ứng đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng EtOAc (3x 30ml) và rửa các phần chất hữu cơ gom lại bằng dung dịch HCl 1M (4 x 20ml). Cô pha nước (đến

~20ml) và chiết bằng DCM (4 x 20ml). Các pha hữu cơ được chiết bằng DCM và EtOAc được làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô để thu được 600mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,22 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 0H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 0H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 1,20 phút, MS (ESIpos) m/z = 320 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4J: Metyl 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metoxy]benzoat

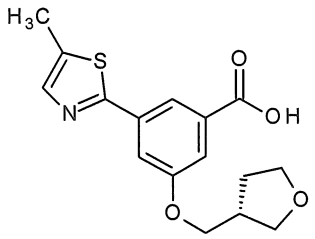


Bổ sung hợp chất trung gian 3 (350mg, 1,40mmol) và (3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetanol (215mg, 2,11mmol) vào dung dịch được khuấy chứa PPh_3 (552mg, 2,11mmol) và DIAD (415µL, 2,11mmol) trong THF (8ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó cô trong chân không. Xử lý cặn thu được trong DCM và rửa bằng nước, làm khô (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không để thu được dầu nhớt màu hổ phách. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên silicagel KP-NH, rửa giải bằng heptan–DCM, 1:0 đến 7:3) để thu được 566mg (hiệu suất 40%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,08 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 5H), 7,60 – 7,50 (m, 4H), 7,46 (td, J = 7,7, 2,8 Hz, 4H), 4,07 – 3,87 (m, 7H), 3,79 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,83 – 2,70 (m, J = 7,2, 6,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,9, 7,1 Hz, 1H), 1,36 – 1,17 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 1,37 phút, MS (ESIpos) m/z = 334 $(M+H)^+$.

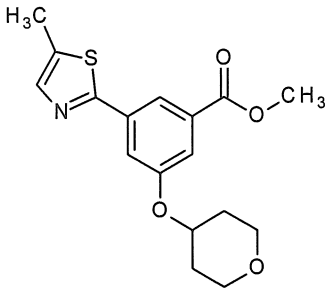
Hợp chất trung gian 5J: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 1M (1,2ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat (566mg, 0,80mmol, độ tinh khiết ~50%) trong THF (1,2ml) và metanol (0,5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và rửa bằng EtOAc (2 x 6ml). Axit hóa pha nước đến độ pH bằng ~4 dẫn đến sự kết tủa chất rắn màu trắng. Lọc để thu được 264mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 1,20 phút, MS (ESIpos) m/z = 320 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4K: Metyl 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy-benzoat

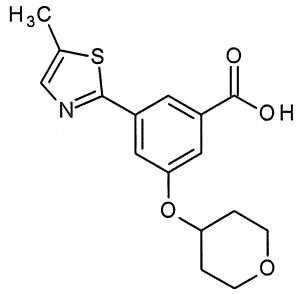


Bổ sung từ từ DIAD (0,724ml, 3,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (700mg, 2,81mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,386ml, 3,65mmol) và triphenylphosphin (957mg, 3,65mmol) trong THF (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 30ml). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (10ml), làm khô (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thu được bằng phương

pháp sắc ký sử dụng silicagel (gradien: hexan/EE) để thu được 571mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. Các phân đoạn không tinh khiết từ phương pháp sắc ký được tái tinh chế bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự để thu được thêm 981mg (hiệu suất 25%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 5K: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy-benzoic

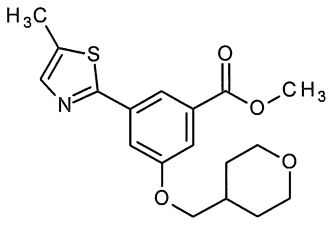


Bổ sung dung dịch LiOH 1M (2,24ml, 2,24mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy-benzoat (565mg, 1,49mmol) trong THF/MeOH (1:1, 6ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH~3 bằng dung dịch HCl 1M sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 15ml). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (5ml), làm khô (sử dụng bộ tách pha Biotage) và cô trong chân không để thu được 516mg (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,36 – 8,21 (m, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 4,75 – 4,58 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 320 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 4L: Metyl 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat

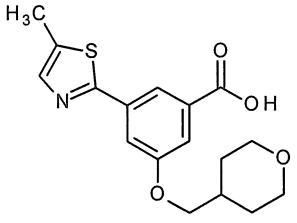


Bổ sung dikali cacbonat (347mg, 2,51mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1mmol) và 4-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (449mg, 2,51mmol) trong MeCN khan (7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 100°C, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite® và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thu được bằng phương pháp sắc ký sử dụng silicagel (gradien: hexan/EE) để thu được 1,0g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 2,53 – 2,52 (m, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,80 – 1,75 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,45 phút, MS (ESIpos): m/z = 348 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5L: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoic



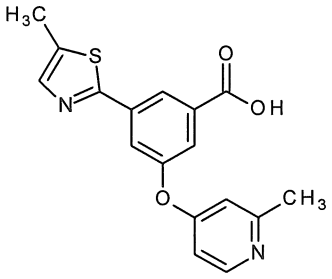
Bổ sung LiOH 1M (4,3ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat (1g, 2,88mmol) trong THF (6ml) và MeOH (6ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, xử lý cặn thu được

trong nước và axit hóa đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M dẫn đến sự tạo thành kết tủa. Thu gom kết tủa bằng cách lọc trong chân không, rửa bằng etyl axetat và làm khô trong chân không để thu được 179mg (hiệu suất 16%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Chiết lại dịch lọc bằng IPA/Clorofom 50:50, rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô (bằng Na_2SO_4) và cô để thu được 302mg (hiệu suất 27%) mẻ thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,97 (s, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 2H), 1,42 – 1,32 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 334 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5M: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]benzoic



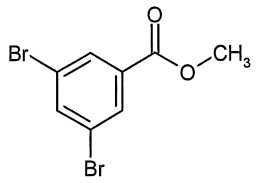
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (1,0g, 3,81mmol), 4-flo-2-metylpyridin (0,63g, 5,71mmol) và Cs_2CO_3 (2,48g, 7,6mmol) trong DMSO (10ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 6 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NaOH 1M (5ml) và khuấy trong 30 phút. Pha loãng dung dịch này bằng nước (30ml) và axit hóa đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch nước HCl 1M. Kết tủa tạo thành khi bổ sung EtOAc (40ml) được thu gom bằng cách lọc trong chân không để thu được 722mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu cam.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-*d*4): δ [ppm] = 8,39 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz,

1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H).

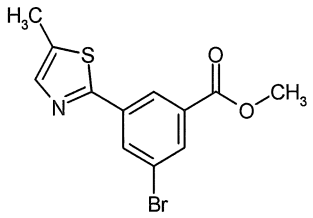
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,96 phút, MS (ESIpos) m/z = 327 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 9: Metyl 3,5-dibromobenzoat



Dung dịch chứa axit 3,5-dibromobenzoic (10,5g, 37,5mmol) và axetyl clorua (6,7ml, 93,8mmol) trong metanol (212ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 17 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 11,0g (hiệu suất 99%).

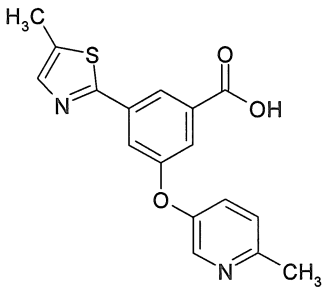
Hợp chất trung gian 10: Metyl 3-bromo-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hợp chất trung gian 9 (3,5g, 11,91mmol) và 5-metyl-2-(tributylstannanyl)-1,3-thiazol (4,62g, 11,91mmol) được hòa tan trong DMF (105ml). Loại khí dung dịch này bằng dòng nitơ trong 10 phút, bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (550mg, 0,476mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 17 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 1,72g (hiệu suất 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,53 (d, J=1,27 Hz, 3 H) 3,89 - 3,94 (m, 3 H) 7,71 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,27 (t, J=1,77 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=1,52 Hz, 1 H).

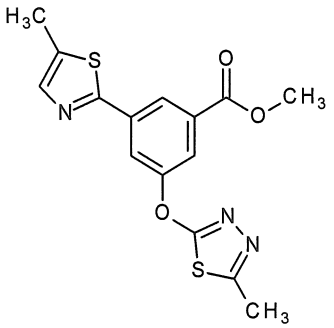
Hợp chất trung gian 5N: Axit 3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Hợp chất trung gian 10 (1,29g, 4,14mmol), 5-hydroxy-2-metylpyridin (903mg, 8,28mmol), 2,2,6,6-tetrametylheptan-3,5-dion (0,11ml, 0,83mmol), Cu(I)Cl (165mg, 1,65mmol) và Cs_2CO_3 (4,05g, 12,4mmol) trong NMP (51ml) được khuấy ở 220°C trong 20 phút sử dụng vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 1,0g (độ tinh khiết 70%, hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 7,31 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,31 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 40: Metyl 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



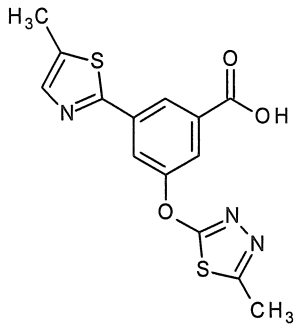
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1,0mmol), 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (270mg, 1,5mmol) và xesi cacbonat (654mg, 2,0mmol) trong DMF (5ml) được gia nhiệt trong ống được bịt kín ở 110°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội trong điều kiện áp suất giảm và phân bố cặn thu được giữa nước (10ml) và DCM (10ml). Chiết lớp nước bằng DCM (10ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan – EtOAc, 4:1 đến

3:7). Tái tinh chế các phân đoạn hỗ hợp bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng heptan – EtOAc, 1:0 đến 3:7). Các phân đoạn sạch từ hai lần tinh chế được gom lại và cô để thu được 204,9mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,39 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,33 phút, MS (ESIpos) m/z = 348 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 50: Axit 3-[(5-Metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

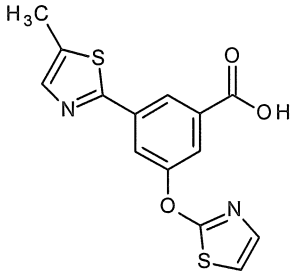


Bổ sung LiOH 1M (2,5ml) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (204,9mg, 0,59mmol) trong MeOH (2,5ml) và THF (2,5ml). Sau 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH ~3 để tạo ra kết tủa màu trắng, thu gom kết tủa này bằng cách lọc trong chân không để thu được 128,6mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,15 phút, MS (ESIpos) m/z = 334 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5P: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzoic

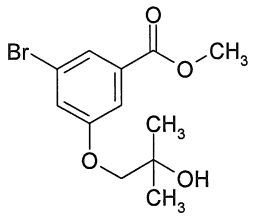


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1,0mmol), 2-bromothiazol (246,7mg, 1,5mmol) và xesi cacbonat (654mg, 2,0mmol) trong DMF (5ml) được gia nhiệt trong ống được bịt kín ở 110°C qua đêm. Xử lý hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội bằng LiOH 1M (2ml) và khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước (10ml) và rửa bằng EtOAc (2 x 10ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết dung dịch này bằng DCM (3 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 328,3mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): δ [ppm] = 8,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 – 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,23 phút, MS (ESIpos) m/z = 319 $(M+H)^+$.

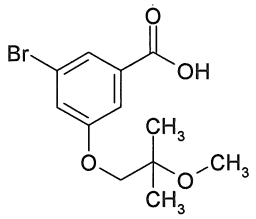
Hợp chất trung gian 11: Metyl 3-bromo-5-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (1,92g, 8,33mmol), 2,2-dimetyloxiran (3g, 41,5mmol) và K_2CO_3 (2,3g, 16,6mmol) trong DMSO (23ml) được khuấy ở 100°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng DCM. Rửa các phần chất hữu cơ bằng nước và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 2,1g (hiệu suất 87%).

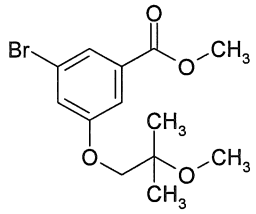
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,16 - 1,23 (m, 6 H) 3,80 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,66 (s, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,62 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

Hợp chất trung gian 12: Axit 3-Bromo-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzoic



Bổ sung 637mg NaH (60%, 15,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 11 (1,92g, 6,64mmol) trong THF (21ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung metyl iodua (1,24ml, 19,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ ở điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,9g, >100% hiệu suất), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

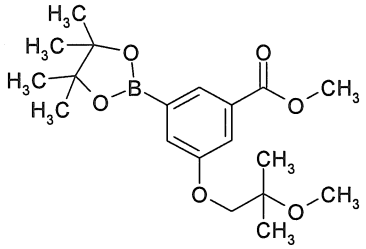
Hợp chất trung gian 13: Metyl 3-bromo-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 12 thô (2,9 g) và axetyl clorua (1,7ml, 23,9mmol) trong MeOH (130ml) được khuấy ở 90°C. Cô hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 1,66g (hiệu suất 79% qua hai bước từ hợp chất trung gian 11).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,21 (s, 6 H) 3,15 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 7,45 (dd, *J*=2,40, 1,39 Hz, 1 H) 7,49 (t, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

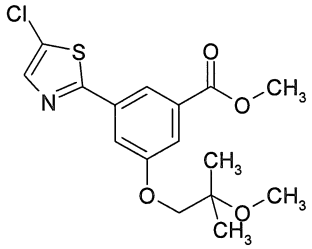
Hợp chất trung gian 14Q: Metyl 3-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 13 (1,66g, 5,23mmol), bis(pinacolato)diboran (3,32g, 13,08mmol), kali axetat (1,8g, 18,3mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (383mg, 0,52mmol) trong 1,4-dioxan (100ml) được khuấy ở 90°C trong 17 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng thô còn lại được chiết ba lần bằng DCM và cô trong chân không lần nữa. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 1,2g (hiệu suất 63%).

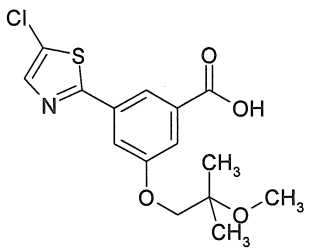
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 (s, 6 H) 1,31 (s, 12 H) 3,16 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 7,41 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=2,64, 1,70 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 15Q: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzoat



Hợp chất trung gian 14Q (1,15g, 3,16mmol), 2-bromo-5-clo-1,3-thiazol (752mg, 3,79mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (347mg, 0,47mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (7,58ml) và THF (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày và thêm một ngày ở 90°C. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 790mg (hiệu suất 70%).

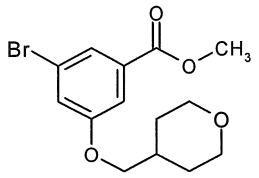
Hợp chất trung gian 5Q: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15Q (790mg, 2,22mmol) được hòa tan trong MeOH (40ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (5,55ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 2N, chiết pha nước bằng DCM và cô các phần chất hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 460mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 - 1,25 (m, 6 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 7,57 (dd, J=2,45, 1,32 Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 13,22 - 13,43 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 16: Metyl 3-bromo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat



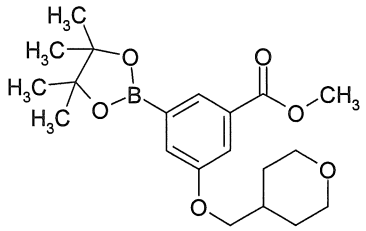
Hợp chất trung gian 1 (5,1g, 22,1mmol), 4-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (4,35g , 24,3mmol) và xesi cacbonat (36g, 110mmol) được khuấy trong DMF (150ml) ở 120°C trong 22 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Vật chất thô (7,1 g) chứa hợp chất nêu ở đề mục này cùng với axit carboxylic tương ứng.

Khuấy hỗn hợp này trong metanol (150ml) và axetyl clorua (4,23g, 53,9mmol) ở 90°C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 6,02g (hiệu suất 83%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,26 - 1,39 (m, 2 H) 1,66 (dd, J=12,80, 1,90 Hz, 2 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 3,29 - 3,37 (m, 2 H) 3,85 - 3,90 (m, 5 H) 3,92 (d,

J=6,34 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J*=2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

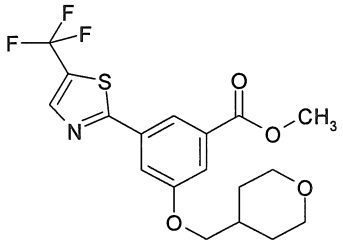
Hợp chất trung gian 14R: Metyl 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 16 (6,2g, 18,8mmol), bis(pinacolato)diboran (11,96g, 47,1mmol), kali axetat (6,47g, 65,9mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (1,38g, 1,88mmol) trong 1,4-dioxan (150ml) được khuấy ở 90°C trong 17 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 9,2g (hiệu suất định lượng).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 - 1,41 (m, 14 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 3,33 (d, *J*=1,52 Hz, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 7 H) 7,38 (dd, *J*=2,79, 0,76 Hz, 1 H) 7,53 - 7,55 (m, 1 H) 7,83 - 7,85 (m, 1 H).

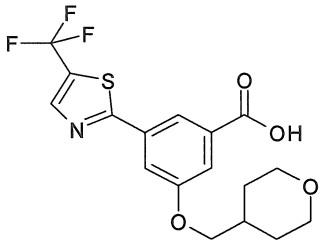
Hợp chất trung gian 15R: Metyl 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-[5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzoat



Hợp chất trung gian 14R (717mg, 1,9mmol), 2-bromo-5-(triflometyl)-1,3-thiazol (531mg, 2,29mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (209mg, 0,29mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (4,5ml) và THF (30ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 90 phút trong vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột

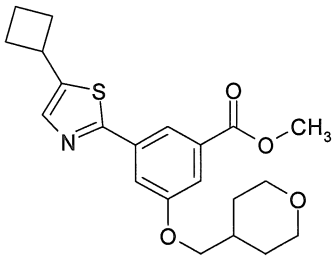
(silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp với axit boronic không phản ứng (300mg).

Hợp chất trung gian 5R: Axit 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-[5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzoic



Hợp chất trung gian 15R (300mg, 0,75mmol) được hòa tan trong MeOH (30ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (1,87ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, trung hòa bằng dung dịch HCl 2N, chiết pha nước ba lần bằng DCM và cô các phần chất hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 230mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (độ tinh khiết 55% theo LCMS), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

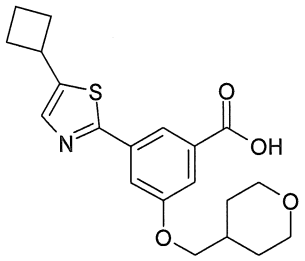
Hợp chất trung gian 15S: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat



Hợp chất trung gian 14R (667mg, 1,77mmol), 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (369mg, 2,13mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (194mg, 0,27mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (4,25ml) và THF (28ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 180mg (hiệu suất 26%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 - 1,43 (m, 2 H) 1,70 (dd, *J*=12,67, 1,77 Hz, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,15 (td, *J*=9,00, 2,53 Hz, 2 H) 2,40 - 2,46 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,86 - 3,91 (m, 5 H) 3,97 (d, *J*=6,34 Hz, 2 H) 7,49 (dd, *J*=2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

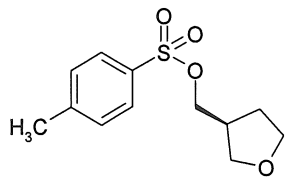
Hợp chất trung gian 5S: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15S (180mg, 0,46mmol) được hòa tan trong MeOH (20ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (1,16ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, trung hòa bằng dung dịch HCl 2N, lọc ra vật chất rắn kết tủa để thu được 160mg (92% hiệu suất) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,27 - 1,44 (m, 2 H) 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,45 (m, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,81 (s, 1 H) 3,88 (dd, *J*=11,37, 2,78 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 7,48 (dd, *J*=2,40, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=2,40, 1,64 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H) 13,17 - 13,32 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 17A: (3S)-Tetrahydrofuran-3-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat

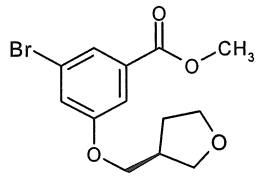


Dung dịch chứa (3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetanol (3,0g, 29,4mmol), TEA (6,1ml, 44mmol) và trimetylamin hydroclorua (281mg, 2,9mmol) được khuấy trong DCM (90ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và làm lạnh đến 0°C. 4-Metylbenzensulfonyl clorua (6,16g, 32mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp ở

nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Xử lý hỗn hợp này bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (3,8ml, 35mmol) và nước. Chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 6,45g (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

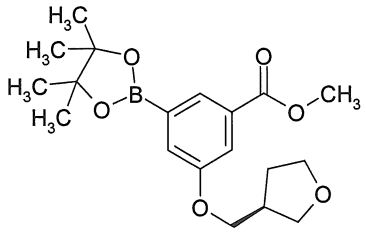
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,45 (td, J=13,09, 6,97 Hz, 1 H) 1,79 - 1,96 (m, 1 H) 1,83 - 1,83 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 3,48 - 3,68 (m, 3 H) 3,88 - 4,01 (m, 2 H) 7,49 (d, J=7,91 Hz, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 18: Metyl 3-bromo-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Hợp chất trung gian 1 (4,85g, 21mmol), hợp chất trung gian 17A (6,45g, 25,2mmol) và xesi cacbonat (10,2g, 31,5mmol) được khuấy trong DMF (81ml) ở 50°C trong 60 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô, (7,47g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

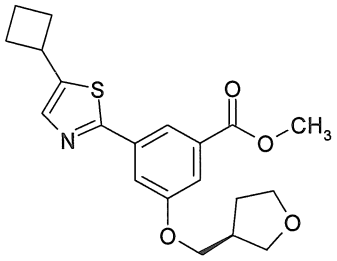
Hợp chất trung gian 14T: Metyl 3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hợp chất trung gian 18 (7,47g, 23,7mmol), bis(pinacolato)diboran (15,05g, 59,3mmol), kali axetat (8,14g, 83mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (1,73g, 2,37mmol) trong 1,4-dioxan (91ml) được khuấy ở 90°C trong 80 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Chiết hỗn hợp phản ứng thô còn lại bằng DCM, rửa bằng nước và cô pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 9,3g (hiệu suất định lượng).

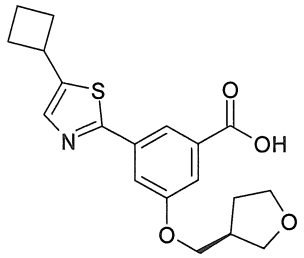
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,31 (s, 12 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 3,54 (dd, *J*=8,59, 5,56 Hz, 1 H) 3,66 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (dd, *J*=19,07, 7,20 Hz, 2 H) 7,39 (dd, *J*=2,78, 0,76 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=2,65, 1,64 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 15T: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Hợp chất trung gian 14T (1g, 2,76mmol), 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (623mg, 3,59mmol) và Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (338mg, 0,41mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (6,63ml) và THF (45ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 770mg (hiệu suất 75%).

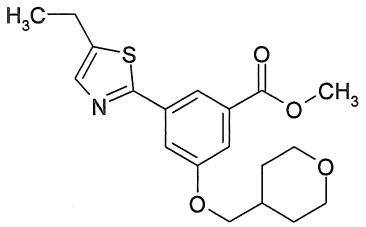
Hợp chất trung gian 5T: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Hợp chất trung gian 15T (770mg, 2,06mmol) được hòa tan trong MeOH (20ml) và THF (20ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (4,12ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước vào đó và điều chỉnh pha nước đến độ pH bằng 2 bằng dung dịch HCl 2N, chiết bằng EE và cô các phần chất hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm để thu được

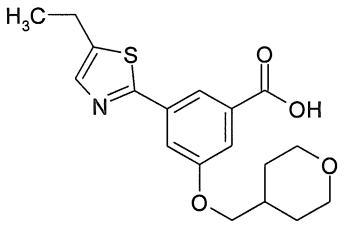
765mg (hiệu suất định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 15U: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat



Hợp chất trung gian 14R (1,05g, 2,79mmol), 2-clo-5-etyl-1,3-thiazol (495mg, 3,34mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (306mg, 0,42mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (6,6ml) và THF (42ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 90 phút trong vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 450mg (hiệu suất 44%).

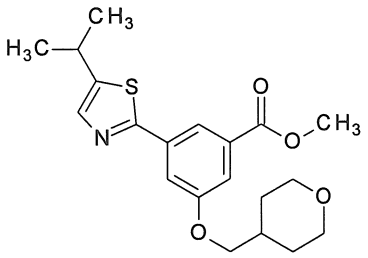
Hợp chất trung gian 5U: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15U (450mg, 1,25mmol) được hòa tan trong MeOH (50ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (3,1ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, trung hòa bằng dung dịch HCl 2N, chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng EE và cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 50mg (hiệu suất 12%) hợp chất nêu ở đề mục này.

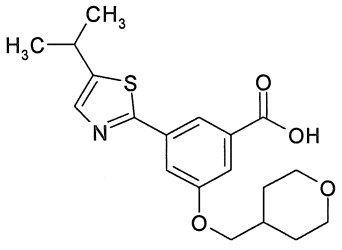
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,90 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 3,95 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 15V: Metyl 3-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoat



Hợp chất trung gian 14R (716mg, 1,90mmol), 2-clo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (370mg, 2,28mmol) và Pd(dppf)Cl_2,CH_2Cl_2 (233mg, 0,29mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (4,6ml) và THF (28ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 90 phút trong vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 330mg (hiệu suất 46%).

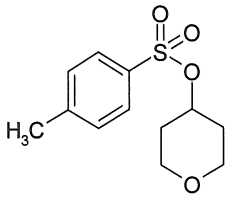
Hợp chất trung gian 5V: Axit 3-(5-isopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15V (330mg, 0,88mmol) được hòa tan trong MeOH (50ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (2,2ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, trung hòa bằng dung dịch HCl 2N, chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng EE và cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất còn lại bằng phương pháp sắc

ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 140mg (hiệu suất 32%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

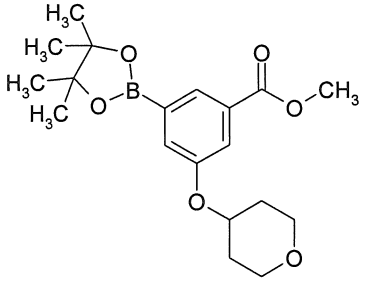
Hợp chất trung gian 17B: Tetrahydro-2H-pyran-4-yl 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa tetrahydro-2H-pyran-4-ol (25,0g, 245mmol), TEA (51ml, 367mmol) và trimetylamin hydroclorua (2,34g, 24,5mmol) được khuấy trong DCM (750ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (51,3g, 269mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Xử lý hỗn hợp này bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (31,6ml, 294mmol) và nước. Chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 58,5g (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 1,74 (dq, *J*=13,04, 3,65 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 3,39 (ddd, *J*=11,75, 8,97, 3,03 Hz, 2 H) 3,71 (dt, *J*=11,81, 4,71 Hz, 2 H) 4,69 (tt, *J*=8,65, 4,23 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H).

Hợp chất trung gian 14W: Metyl 3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

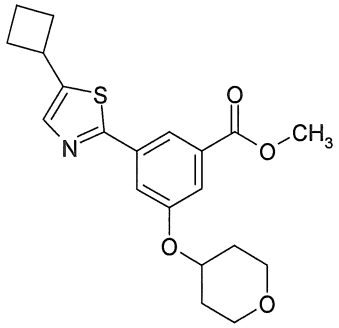


Hợp chất trung gian 24 (0,85g, 2,7mmol), bis(pinacolato)diboran (1,71g, 6,74mmol), kali axetat (0,93g, 9,44mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (0,20g, 0,27mmol) trong 1,4-dioxan (50ml) được khuấy ở 80°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Chiết hỗn hợp phản

ứng thô còn lại bằng DCM, và cô pha hữu cơ trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 1,06g (hiệu suất định lượng).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,27 - 1,33 (m, 12 H) 1,60 (s, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,78 - 3,87 (m, 5 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 7,42 (dd, *J*=2,76, 0,75 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=2,51, 1,51 Hz, 1 H) 7,83 - 7,86 (m, 1 H).

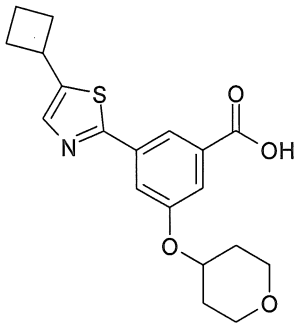
Hợp chất trung gian 15W: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoat



Hợp chất trung gian 14W (500mg, 1,38mmol), 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (288mg, 1,66mmol), Pd(dppf)Cl_2 (151mg, 0,21mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (3,3ml) và THF (25ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 320mg (hiệu suất, 62%).

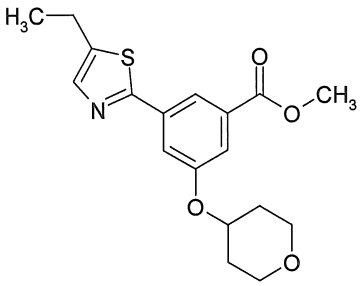
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 1,91 (br. s., 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 3 H) 2,12 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (dt, *J*=8,27, 3,19 Hz, 2 H) 3,53 (ddd, *J*=11,68, 9,03, 3,03 Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 6 H) 4,79 (s, 1 H) 7,53 (dd, *J*=2,40, 1,39 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 8,00 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

Hợp chất trung gian 5W: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoic



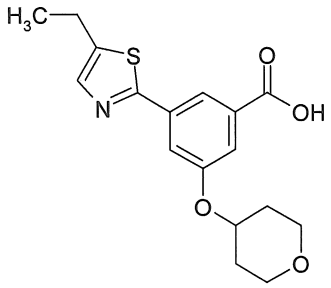
Hợp chất trung gian 15W (320mg, 0,86mmol) được hòa tan trong MeOH. Bổ sung dung dịch NaOH 2M (2,1ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, điều chỉnh đến độ pH bằng 2 bằng dung dịch HCl 2N, chiết bằng EE và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 114mg (hiệu suất 37%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 15X: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoat



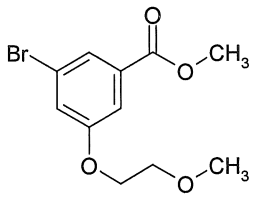
Hợp chất trung gian 14W (500mg, 1,38mmol), 2-clo-5-etyl-1,3-thiazol (245mg, 1,66mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (151mg, 0,21mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (3,3ml) và THF (25ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng vật chất còn lại bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Cô các phần chất hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 320mg (hiệu suất 62%).

Hợp chất trung gian 5X: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15X (450mg, 1,29mmol) được hòa tan trong MeOH. Bổ sung dung dịch NaOH 2M (2,59ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, điều chỉnh đến độ pH bằng 2 bằng dung dịch HCl 2N, chiết bằng EE và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 251mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

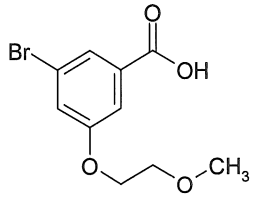
Hợp chất trung gian 15Y: Metyl 3-bromo-5-(2-metoxyetoxy)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (300g, 1,3mol), 2-bromoetyl metyl ete (330g, 2,37mol), K_2CO_3 (330g, 2,39mol) và NaI (2g) trong axetonitril (2500ml) được hồi lưu trong 12 giờ. Lọc huyền phù, rửa chất rắn bằng axetonitril (1000ml) và bay hơi dịch lọc gom lại trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu tối màu. Bổ sung ete dầu mỏ (2500ml) vào đó và lọc dung dịch được tạo thành qua lớp nhôm oxit. Bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 250,3g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,30 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,14 - 4,24 (m, 2 H) 7,43 (dd, *J*=2,45, 1,32 Hz, 1 H) 7,48 (t, *J*=2,17 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J*=1,51 Hz, 1 H).

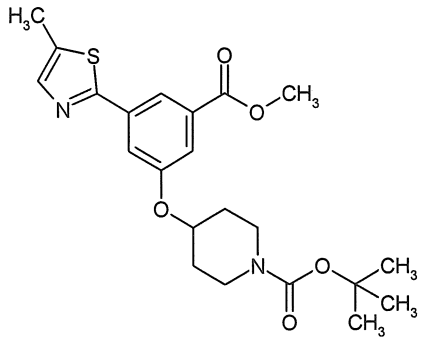
Hợp chất trung gian 5Y: Axit 3-bromo-5-(2-metoxyetoxy)benzoic



Hợp chất trung gian 15Y (5,0g, 17,3mmol) được hòa tan trong MeOH (52ml). Bổ sung dung dịch NaOH 2M (17,3ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng EE, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5,12g (>100%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,30 (s, 3 H) 3,65 (dd, J=5,27, 3,58 Hz, 2 H) 4,18 (dd, J=5,27, 3,58 Hz, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,61 (t, J=1,51 Hz, 1 H) 13,26 - 13,53 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 19Z: Tert-butyl 4-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

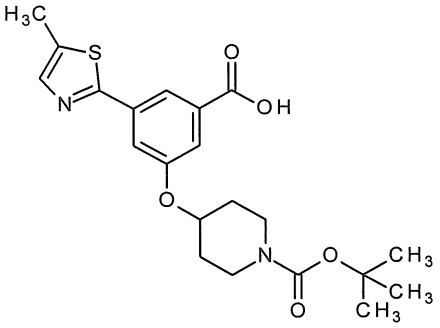


Hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,0mmol), tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (807mg, 4,0mmol) và triphenylphosphin (2104mg, 8,0mmol) được kết hợp trong THF và làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt DIAD (0,788ml, 4,0mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, xử lý trong EtOAc (10ml), rửa bằng nước muối (5ml) và dung dịch amoni clorua (5ml). Pha hữu cơ được tách ra, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên 50g SiO_2 đã nhồi trước, rửa giải bằng EtOAc trong heptan 0 - 100%) thu được 1000mg (hiệu suất 92%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] = 8,08 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,62 (tt, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 – 3,62 (m, 2H), 3,47 – 3,31 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,87 – 1,55 (m, 5H), 1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,65 phút, MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$.

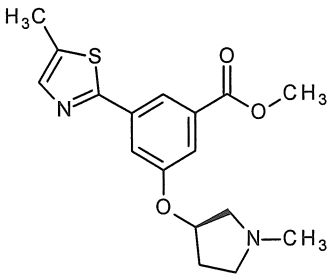
Hợp chất trung gian 5Z: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch LiOH 1M (2,7ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat (1000mg, 1,85mmol) trong THF (2,5ml) và khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không và axit hóa pha nước đến độ pH ~4 bằng dung dịch HCl 1M. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc và bay hơi để thu được 682mg (hiệu suất 88%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 1,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 19AA: Metyl 3-[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat

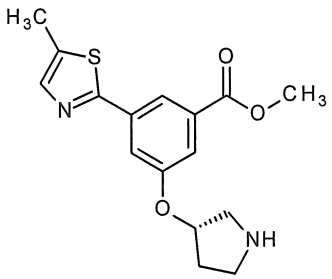


Bổ sung từng gọt DIAD (236µl, 1,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (150mg, 0,60mmol), (3S)-1-metylpyrolidin-3-ol (121mg, 1,20mmol) và triphenylphosphin (631mg, 2,41mmol) trong THF (3ml) ở 0°C. Khuấy dung dịch thêm 5 phút ở 0°C sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 16 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, xử lý trong DCM và rửa bằng nước muối, $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên cột KP-NH đã nhồi trước, rửa giải bằng heptan-axeton 5:1 đến 1:4) để thu được 143mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,10 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,95 – 2,76 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 (s, 5H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 0,93 phút, MS (ESIpos) m/z = 534 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 19AB: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-pyrolidin-3-yloxy]benzoat



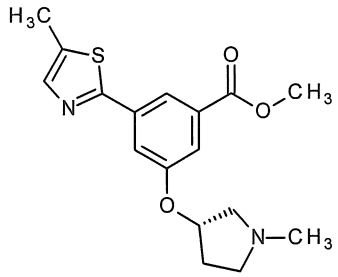
Bổ sung từng giọt DIAD (236µl, 1,20mmol) vào dung dịch được khuấy ở 0°C chứa hợp chất trung gian 3 (150mg, 0,60mmol), tert-butyl (3R)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (225mg, 1,20mmol) và triphenylphosphin (63mg, 2,40mmol) trong THF (3ml). Khuấy dung dịch này ở 0°C trong 5 phút sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 16 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, xử lý trong DCM và rửa bằng nước muối, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô (bằng Mg_2SO_4) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (cột 10g nhồi trước, rửa giải bằng heptan-EtOAc, 15:3 đến 0:1) để thu được dầu không màu (620 mg). Hòa tan dầu này trong DCM (1ml) và TFA (1ml) và khuấy

dung dịch này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, xử lý trong DCM (1ml) và khuấy trong 15 phút trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Thu gom pha hữu cơ và làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được 400mg (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu hổ phách.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] = 8,10 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,54 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 12H), 1,25 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 0,96, MS (ESIpos) m/z = 319 $(M+H)^+$.

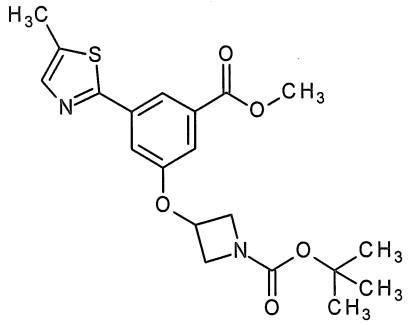
Hợp chất trung gian 20: Metyl 3-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-pyrolidin-3-yloxy]benzoat (420mg, 0,40mmol), formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 59µl, 0,79mmol) và axit formic (59µl, 1,58mmol) được kết hợp trong THF và gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, xử lý trong natri bicacbonat và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được 65mg (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 6H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,93 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,51 – 2,36 (m, 5H), 2,10 – 2,00 (m, 2H).

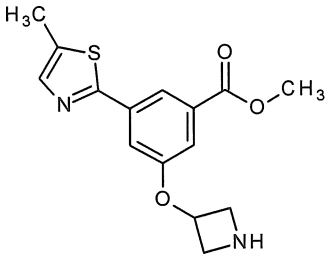
Hợp chất trung gian 21: Tert-butyl 3-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]azetidin-1-carboxylat



Hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,20mmol), tert-butyl 3-{[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}azetidin-1-carboxylat (511mg, 1,80mmol) và xesi cacbonat (780mg, 2,39mmol) được kết hợp trong dimetylformamit khô (3ml) trong khí quyển nitơ và gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng vào nước muối (3ml) và chiết bằng etyl axetat (10ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (3ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan - tertbutyl metyl ete, 3:1 đến 0:1) để thu được 440mg (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu mà kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 1,45 (s, 9H), 2,52 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (dd, 2H), 4,36 (dd, 2H), 5,00 (tt, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 2H), 8,12 (t, 1H).

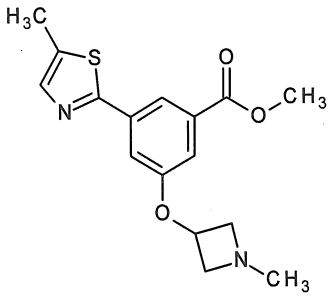
Hợp chất trung gian 22: Metyl 3-(azetidin-3-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Khuấy tert-butyl 3-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]azetidin-1-carboxylat (440mg, 0,98mmol) trong dung dịch HCl 4M trong dioxan (2,5ml) trong 2 giờ. Cô phản ứng đến khô và hòa tan chất rắn thu được trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM/Metanol (9:1, 2 x 25ml). Làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$) và cô đến khô để thu được 259mg (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS (Phương pháp phân tích A) R_t = 0,92 phút, MS (ESIpos) m/z = 305 $(M+H)^+$.

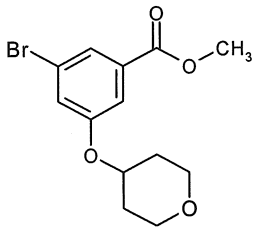
Hợp chất trung gian 23: Metyl 3-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Bổ sung formaldehyt (dung dịch nước 37%, 1ml) và axit axetic (0,048ml) vào dung dịch chứa metyl 3-(azetidin-3-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (255mg, 0,84mmol) trong DCE (0,5ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (213mg, 1,00mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và kiềm hóa cặn thu được đến độ pH bằng 9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết trong etyl axetat. Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ để thu được 80mg (hiệu suất 29%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,53 (d, 3H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 3,83 – 3,90 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,92 (p, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 2H), 8,04 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 24: Metyl 3-bromo-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoat

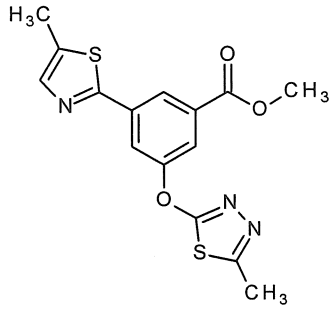


Hợp chất trung gian 1 (1,5g, 6,49mmol), hợp chất trung gian 17B (2,5g, 9,74mmol) và xesi cacbonat (3,17g, 9,74mmol) được khuấy trong DMF (25ml) ở nhiệt

độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 0,85g (hiệu suất 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (s, 2 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,80 - 3,86 (m, 5 H) 4,65 - 4,81 (m, 1 H) 7,45 (dd, *J*=2,41, 1,39 Hz, 1 H) 7,52 - 7,54 (m, 1 H) 7,62 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H).

Hợp chất trung gian 4AC: Metyl 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat

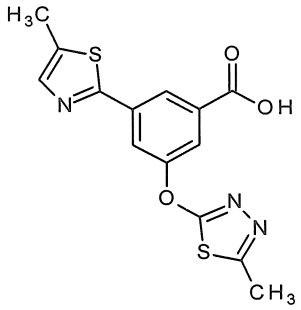


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1,0mmol), 2-bromo-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (270mg, 1,5mmol) và xesi cacbonat (654mg, 2,0mmol) trong DMF (5ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước muối (10ml) và EtOAc (10ml). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 x 10ml). Rửa các phần chất hữu cơ gom lại bằng nước muối (20ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 4:1 đến 1:4) để thu được 226,6mg (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,39 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 347,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AC: Axit 3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

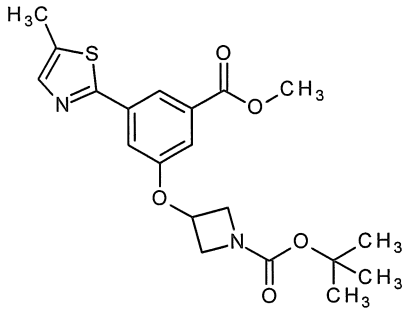


Khuấy hợp chất trung gian 4AC (226mg, 0,65mmol) trong MeOH (2,5ml), THF (2,5ml) và LiOH 1M (2,5ml) trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước bằng HCl 1M đến độ pH ~3 và thu gom kết tủa tạo thành bằng cách lọc trong chân không để thu được 198,6mg (hiệu suất 92%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,30 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 333,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4AD: Tert-butyl 3-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]azetidin-1-carboxylat



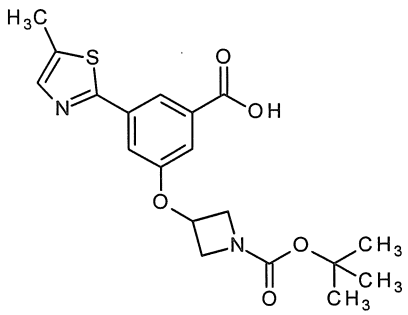
Hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,20mmol), tert-butyl 3-{[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}azetidin-1-carboxylat (443mg, 1,56mmol) và xesi cacbonat (784mg, 2,04mmol) được kết hợp trong MeCN (5ml) và gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5ml) và lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến

3:2) để thu được 303,7mg (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 10,0, 6,6 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 405,05 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AD: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

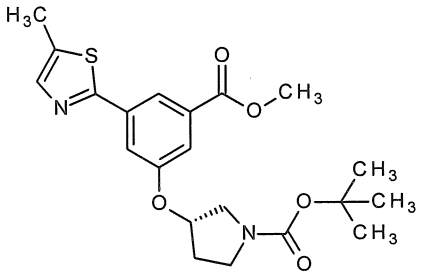


Hợp chất trung gian 4AD (303mg, 0,68mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và THF (5ml). Bổ sung LiOH 1M (2ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH/THF, và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và chiết dung dịch bằng DCM (3 x 5ml) để thu được 205,6mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,28 (s, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,57 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (ddd, J = 10,4, 6,3, 4,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 6,5 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 9,8, 4,0 Hz, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,19 phút, MS (ESIpos): m/z = 391,00 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4AE: Tert-butyl (3S)-3-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat

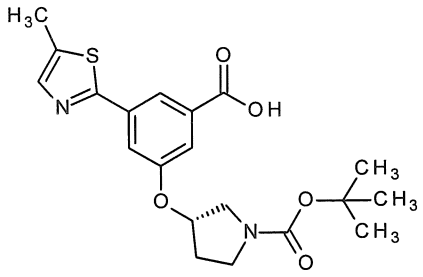


Bổ sung từng giọt DIAD (394µl, 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 1,0mmol), tert-butyl (3R)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (375mg, 2mmol) và triphenylphosphin (1,05g, 4mmol) trong THF (5ml) đã được làm lạnh đến 0°C. Khuấy dung dịch ở 0°C trong 5 phút sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 72 giờ nữa. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 20:1 đến 2:3) để thu được 745mg (hiệu suất 88%, độ tinh khiết 50%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ [ppm] 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 419,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AE: Axit 3-[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrolidin-3-yl]oxy-5-(5-metylthiazol-2-yl)benzoic



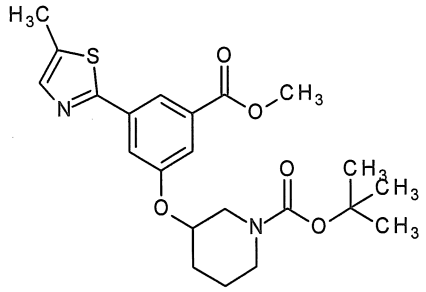
Bổ sung LiOH 1M (2,5ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4AE (745mg, độ tinh khiết 50%, 0,89mmol) đã hòa tan trong THF (2ml) và MeOH (5ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH/THF, và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M sau đó chiết bằng DCM (3 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều

kiện áp suất giảm để thu được 296,3mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,99 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,51 (dd, J = 39,9, 10,7 Hz, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 405,10 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4AF: tert-butyl 3-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

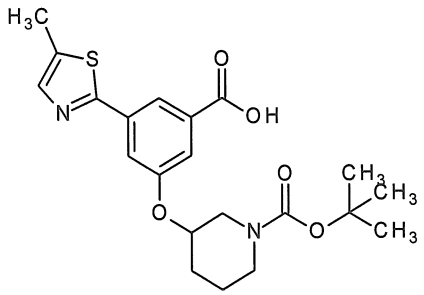


Hợp chất trung gian 3 (1,3g, 3,65mmol, độ tinh khiết 70%), tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,47g, 7,3mmol) và triphenylphosphin (3,8g, 14,6mmol) được kết hợp trong THF (10ml) và làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt DIAD (1,43ml, 7,3mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 16 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, xử lý trong DCM (20ml) sau đó rửa bằng nước muối (10ml) và amoni clorua (10ml). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 0:1) để thu được 209mg (hiệu suất 15%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,10 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,59 – 3,25 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 1,72 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,60 phút, m/z = 433 $(M+H)^+$.

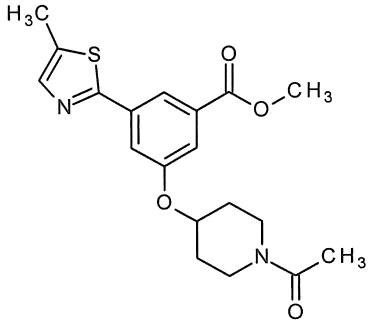
Hợp chất trung gian 5AF: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung LiOH 1M (1,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4AF (367mg, 0,76mmol, độ tinh khiết 90%) trong THF (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong nước (~1ml) và kiềm hóa đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M để kết tủa chất rắn màu trắng, chất rắn này được chiết bằng EtOAc (2 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được gôm không màu, gôm này được sấy thăng hoa để thu được 264mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,39 phút, MS (ESIpos) m/z = 419 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4AG: Metyl 3-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



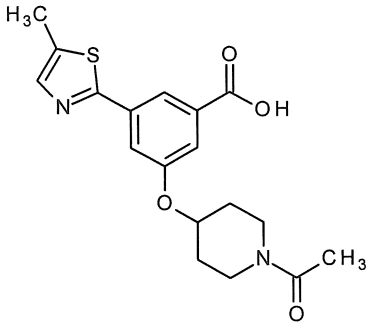
Bổ sung từng giọt DIAD (0,3ml, 1,53mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (200mg, 0,80mmol), 1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)etanon (126mg, 0,88mmol) và triphenylphosphin (630mg, 2,40mmol) trong THF (2ml) đã làm lạnh đến 0°C. Để dung dịch thu được ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn, do đó hỗn hợp phản ứng được

cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong DCM (10ml) và rửa bằng NH_4Cl (5ml). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:4 đến 0:1 sau đó bằng EtOAc-MeOH, 1:0 đến 20:3) để thu được 182mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,08 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,69 (tt, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 3,52 – 3,34 (m, 1H), 2,52 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 – 1,79 (m, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 375,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AG: Axit 3-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

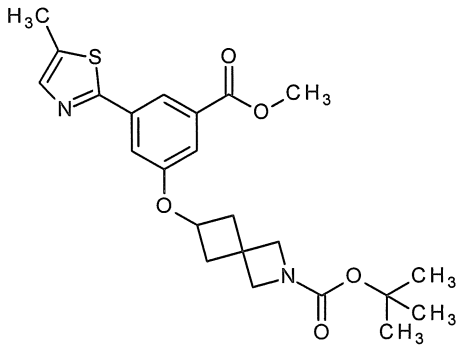


Bổ sung dung dịch LiOH 1M (0,65ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4AG (182mg, 0,44mmol, độ tinh khiết 90%) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong nước (4ml), axit hóa đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M sau đó chiết bằng IPA/clorofom 1:1 (2 x 20ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 120mg (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 7,96 (t, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,13 phút, MS (ESIpos) m/z = 361 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4AH: Tert-butyl 6-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat

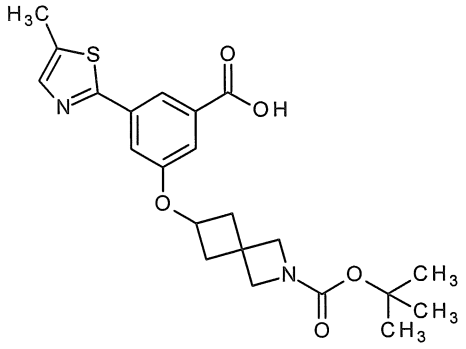


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (250mg, 0,702mmol, độ tinh khiết 70%), tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (225mg, 1,06mmol) và triphenylphosphin (735mg, 2,80mmol) trong THF (3ml) trong khí quyển nitơ được làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá và bổ sung từng giọt DIAD (0,2ml, 1,07mmol) vào đó. Để ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. LCMS (Phương pháp phân tích A) thể hiện mức chuyển hóa thành sản phẩm là khoảng 50%. Bổ sung thêm DIAD (0,1ml, 0,54mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 24 giờ. LCMS (Phương pháp phân tích A) vẫn thể hiện sự chuyển hóa không hoàn toàn do đó bổ sung thêm tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (40mg, 0,19mmol) và DIAD (0,1ml, 0,54mmol) vào đó và khuấy thêm 16 giờ nữa. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, và nghiền cặn thu được bằng heptan để kết tủa triphenylphosphin oxit, hợp chất này được loại ra bằng cách lọc. Phần còn lại được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn cô thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 4:1 đến 2:3) để thu được 250mg (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 4,69 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,93 (d, J = 3,7 Hz, 5H), 2,81 – 2,73 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 – 2,32 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,64 phút, MS (ESIpos) 445 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AH: Axit 3-{[2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azaspiro[3,3]hept-6-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

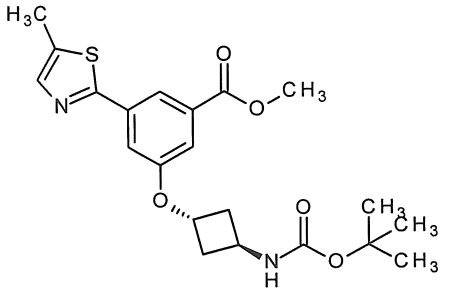


Bổ sung dung dịch LiOH 1M (0,8ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4AH (250mg, 0,534mmol, độ tinh khiết 95%) trong THF (1ml) và khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong nước (1ml) và axit hóa đến độ pH bằng 5 bằng dung dịch HCl 1M để kết tủa chất rắn màu trắng, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc để thu được 160mg (hiệu suất 66%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 7,96 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 2H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

LCMS (MS17, 2min) Rt = 1,42 phút, MS (ESIpos) m/z = 431 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 47: Metyl 3-({trans-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclobutyl}oxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



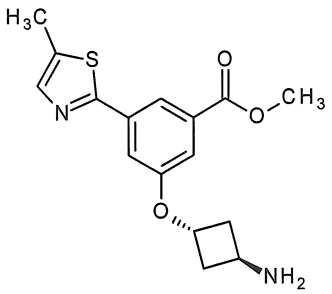
Hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,00mmol), cis-tert-butyl 3-hydroxy-xyclobutylcarbamat (488,2mg, 2,6mmol) và triphenylphosphin (2104mg, 8,0mmol) được kết hợp trong THF (10ml) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng giọt DIAD (0,79ml, 4,0mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 96 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải

bằng heptan–EtOAc, 9:1 đến 3:7) để thu được 1,6mg (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,09 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,53 phút, MS (ESIpos): m/z = 419,05 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 48: Metyl 3-[(trans-3-aminoxyclobutyl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat

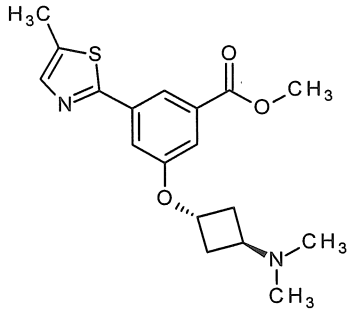


Hợp chất trung gian 47 (1,6g, độ tinh khiết 39%, 1,5mmol) được khuấy trong axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan, 1,5ml, 6,0mmol) và DCM (10ml) trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước (15ml) và rửa bằng EtOAc (2 x 15ml). Kiềm hóa lớp nước đến độ pH bằng 8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x 15ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được đưa vào trong metanol nạp lên cột SCX-2 đã được rửa trước, cột này được rửa bằng metanol bổ sung, sau đó bằng dung dịch NH_3 2M trong MeOH để rửa giải sản phẩm. Vật chất thu được được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:3 đến 0:1) để thu được 477mg (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (tt, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,48 (ddt, J = 10,8, 7,2, 3,4 Hz, 2H), 2,30 – 2,19 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 319,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 49: Metyl 3-{[trans-3-(dimetylamino)xyclobutyl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat

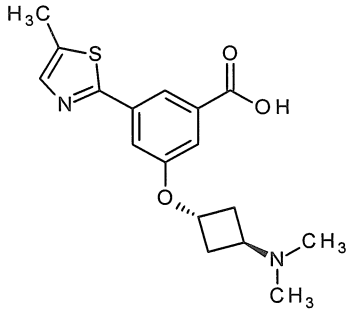


Hợp chất trung gian 48 (477mg, độ tinh khiết 80%, 1,19mmol) được hòa tan trong metanol (10ml) và axit axetic (0,5ml). Bổ sung formaldehyt (133 µl, 4,79mmol) sau đó là STAB (762mg, 3,60mmol) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. LCMS (Phương pháp phân tích A) thể hiện sự chuyển hóa không hoàn toàn, do đó phản ứng này được tái xử lý bằng formaldehyt (133µl, 4,79mmol) sau đó là STAB (762mg, 3,60mmol) và khuấy thêm 4 giờ nữa. LCMS (Phương pháp phân tích A) vẫn chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn, do đó phản ứng được tái xử lý lần nữa bằng formaldehyt (266µl, 9,58mmol) sau đó là STAB (1,53g, 7,2mmol) và khuấy qua thời gian cuối tuần. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, và cặn cô được xử lý trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30ml), và chiết dung dịch bằng DCM (3 x 30ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 477,7mg (hiệu suất 92%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,87 (tt, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,48 – 2,30 (m, 4H), 2,18 (s, 7H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 347,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AI: Axit 3-{[trans-3-(dimetylamino)xyclobutyl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

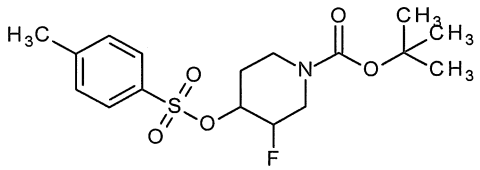


Hợp chất trung gian 49 (477mg, độ tinh khiết 80%, 1,1mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và THF (5ml). Bổ sung LiOH 1M (2ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH/THF, và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 6 bằng dung dịch HCl 1M và chiết dung dịch này bằng IPA/cloform 1:1 (3 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được sấy thăng hoa từ axetonitril/nước để thu được 230mg (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 2,88 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,10 (s, 6H). Nhóm metyl thiazol bị che khuất bởi dung môi.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,92 phút, MS (ESIpos): m/z = 333,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6AJ: Tert-butyl-3-flo-4-{[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân trans

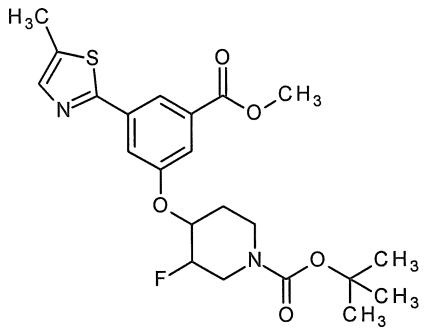


Tert-butyl 3-flo-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (750mg, 3,42mmol), trimetylamin (0,72ml, 5,13mmol) và trimetylamin hydroclorua (33mg, 0,34mmol) được khuấy trong DCM (15ml). 4-Metylbenzensulfonyl clorua (815mg, 4,28mmol) được bổ sung vào đó. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. TLC (50% EtOAc trong heptan) thể hiện phản ứng hoàn toàn, do đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (225µl, 2,05mmol) để tiêu thụ TsCl không phản ứng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1M (2 x 5ml) trước khi làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký

Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 10:1 đến 1:1) để thu được 606,1mg (hiệu suất 47%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 48,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 52,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 4AJ: Tert-butyl-3-flo-4-[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân trans

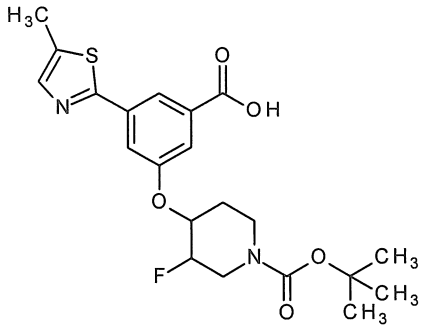


Hợp chất trung gian 3 (426mg, độ tinh khiết 73%, 1,25mmol), hợp chất trung gian 6AJ (606mg, 1,62mmol) và xesi cacbonat (610mg, 1,87mmol) được kết hợp trong axetonitril (5ml) và khuấy ở 120°C trong vi sóng trong 3 x 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và lọc qua Celite® trước khi cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 2:3) để thu được 387,6mg (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,12 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,72 – 4,52 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 – 3,77 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,41 phút, MS (ESIpos): m/z = 451,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AJ: Axit 3-{[-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-flopiperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể

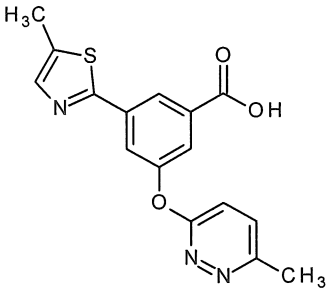


Hợp chất trung gian 4AJ (387mg, độ tinh khiết 83%, 0,71mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và THF (5ml). Bổ sung LiOH 1M (2ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH/THF, và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M, và chiết bằng DCM (3 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 2:3) để thu được 105,2mg (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,27 – 8,21 (m, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 22,8 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 58,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 437,15 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AK: Axit 3-[(6-metylpyridazin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



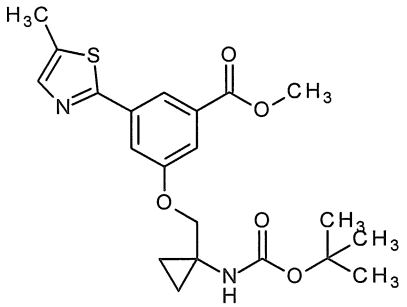
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (130mg, 0,52mmol), 3-bromo-6-metyl-pyridazin (135mg, 0,78mmol) và xesi cacbonat (340mg, 1,04mmol) trong DMF (2,5ml)

được gia nhiệt trong vi sóng đến 120°C trong 45 phút, sau đó trong 20 phút nữa ở cùng nhiệt độ này. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và cho cặn cô vào trong metanol (5ml) và xử lý bằng LiOH 1M (2,5ml). Sau 1,5 giờ, cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ các chất hữu cơ, trước khi pha loãng hỗn hợp này bằng nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH ~4 bằng dung dịch HCl 2M, chiết bằng DCM (3 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 143mg (hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 328,05 $(M+H)^+$.

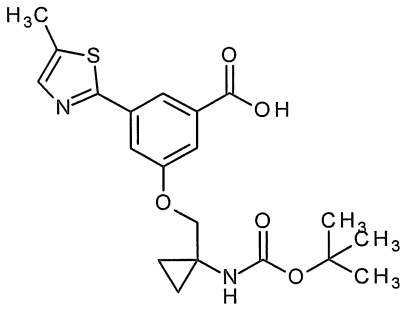
Hợp chất trung gian 4AY: Metyl 3-({1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclopropyl}metoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hợp chất trung gian 3 (400mg, 1,6mmol), tert-butyl [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]carbamat (390,5mg, 2,01mmol) và triphenylphosphin (1683mg, 6,4mmol) được kết hợp trong THF (10ml) và làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt DIAD (0,63ml, 3,2mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút trước khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 96 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 1:1). Tinh chế lần thứ hai bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 20:3) thu được 208,9mg (hiệu suất 23%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,47 phút, MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AY: Axit 3-({1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclopropyl}metoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

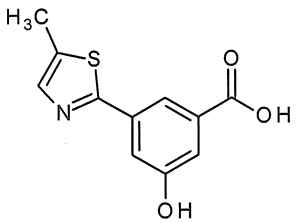


Khuấy hợp chất trung gian 4AY (208,9mg, 0,369mmol) trong metanol (5ml) và LiOH 1M (2,5ml) trong 1 giờ. Loại bỏ các chất hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, và pha loãng cặn thu được bằng nước (5ml) và chiết bằng EtOAc (5ml). Axit hóa pha nước đến độ pH bằng 2 bằng HCl 2M, trước khi chiết bằng DCM (2 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 48,1mg (hiệu suất 32%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,20 (s, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (d, J = 19,3 Hz, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 405 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 30: Axit 3-hydroxy-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

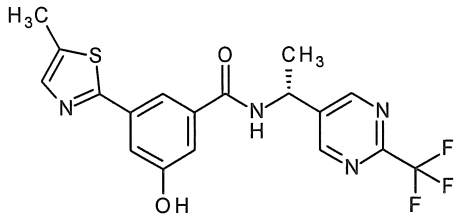


Bổ sung LiOH 2M (2,5ml, 5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (500mg, 2,0mmol) đã hòa tan trong THF (5ml) và MeOH (5ml) và khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng sau đó cô để loại bỏ MeOH/THF, và xử lý cặn thu được trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và thu gom kết tủa bằng cách lọc trong chân không và làm khô

trong lò chân không để thu được 281,1mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 14,89 (s, 1H), 12,60 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 12,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 12,27 – 12,22 (m, 1H), 12,14 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 235,95 $(M+H)^+$.

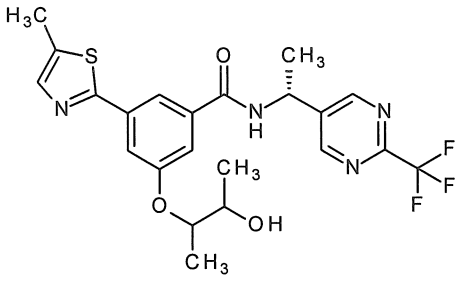
Hợp chất trung gian 32: 3-Hydroxy-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 30 (486mg, 1,86mmol), hợp chất trung gian VI (465,5mg, 2,05mmol) và DIPEA (1,30ml, 7,44mmol) được kết hợp trong DMF (10ml) và HATU (848,3mg, 2,23mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được chấm dứt bằng cách bổ sung nước (~15ml). Nhũ tương thu được được bay hơi để tạo ra dầu chảy tự do. Bổ sung nước (~15ml) vào đó và kết tủa thu được được loại ra bằng cách lọc và rửa bằng phần nước thêm nữa, sau đó để để đến khô trong không khí để thu được 660mg (82% hiệu suất) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 10,05 (s, 1H), 9,13 – 9,09 (m, 3H), 7,79 (t, J=1,4, 1H), 7,62 (d, J=1,2, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1, 3H).
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,87 phút, MS (ESIpos): m/z = 409,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 63: 3-Hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, hỗn hợp của 2 chất đồng phân trans

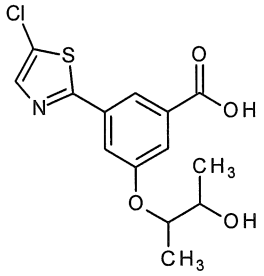


Bổ sung HATU (269mg, 0,71mmol) vào dung dịch chứa axit 3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic (145mg, 0,47mmol), hợp chất trung gian VI (129mg, 0,57mmol) và DIPEA (0,25ml, 1,42mmol) trong DCM (2ml). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 7% MeOH trong DCM trên cột KP-SiO_2 đã nhồi trước) để thu được 222mg (hiệu suất 88%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,45 (dt, J = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 6H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,22 phút, MS (ESIpos) m/z = 481 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 76: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[trans-3-hydroxybutan-2-yl]oxy}benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans



Bổ sung xesi cacbonat (2,17g, 6,67mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-hydroxy-5-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (500mg, 1,67mmol) và trans-2,3-epoxybutan (0,63ml, 6,67mmol) trong DMSO (5ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 16 giờ sau đó pha loãng bằng nước (10ml) và rửa bằng EtOAc (10ml). Axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl đặc và chiết trong DCM (2 x 15ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng

$MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH, 1:0 đến 4:1) sau đó bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) để thu được 306mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 3,85 – 3,69 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,84 phút, MS (ESIpos): m/z = 327,97 $(M+H)^+$.

Hỗn hợp của các chất đồng phân trans được phân ly bằng cách sử dụng phương pháp tinh chế không đối xứng (Phương pháp 1) để thu được hợp chất trung gian 77 (chất đồng phân trans 1) và hợp chất trung gian 78 (chất đồng phân trans 2).

Hợp chất trung gian 77: Chất đồng phân trans 1; axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}benzoic

Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 1) trên 296mg hợp chất trung gian 76 thu được 98,4mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 1): 96,2% e.e. Rt = 2,71 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

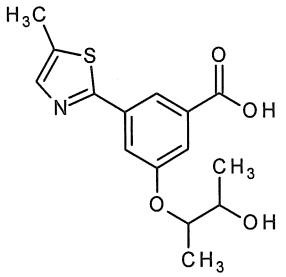
Hợp chất trung gian 78: Chất đồng phân trans 2; axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}benzoic

Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 1) trên 296mg hợp chất trung gian 76 thu được 93,2mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 1): 97,2% e.e. Rt = 3,18 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 87: Axit 3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoi, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans



Bổ sung xesi cacbonat (1145mg, 3,51mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (300mg, 0,88mmol) và trans-2,3-epoxybutan (0,32ml, 3,51mmol) trong DMSO (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 16 giờ sau đó pha loãng bằng nước (10ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl đặc để tạo ra kết tủa màu trắng, kết tủa này được chiết trong IPA/CHCl3 (1:3) (2 x 25ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) để thu được 500mg (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hỗn hợp của các chất đồng phân trans được phân ly bằng cách sử dung phương pháp tinh chế không đối xứng (Phương pháp 1) để thu được hợp chất trung gian 88 (Chất đồng phân trans 1) và hợp chất trung gian 89 (Chất đồng phân trans 2).

Hợp chất trung gian 88: Chất đồng phân trans 1; axit 3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 1) trên 298,2mg hợp chất trung gian 87 thu được 183,6mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 1): 100% e.e. Rt = 2,17 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

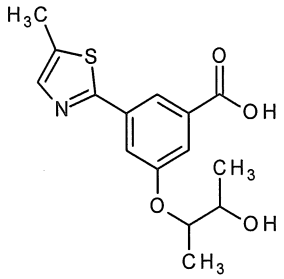
Hợp chất trung gian 89: Chất đồng phân trans 2; axit 3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 1) trên 298,2mg hợp chất trung gian 89 thu được 46,7mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 1): 100% e.e. Rt = 2,41 phút.

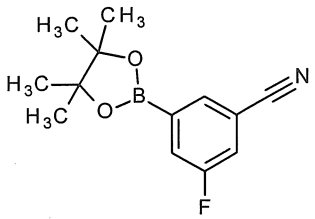
^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 13,25 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 4,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H.

Hợp chất trung gian 92: Axit 3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis



Bổ sung xesi cacbonat (4,08g, 12,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (780mg, 3,13mmol) và cis-2,3-epoxybutan (1,09ml, 12,5mmol) trong DMSO (10ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 100°C trong 16 giờ sau đó pha loãng bằng nước (30ml) và axit hóa đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 2N để tạo ra kết tủa màu trắng, kết tủa này được chiết trong IPA/$CHCl_3$ (1:1) (30ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 80% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 50g KP-SiO_2) để thu được 565mg (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Hợp chất trung gian 25: 3-Flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

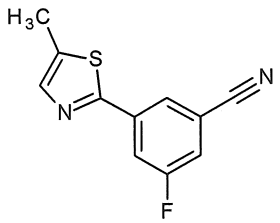


3-Bromo-5-flo benzonitril (30g, 150mmol), bis(pinacolato)diboran (41,9g, 0,15mol) và kali axetat (44,2g, 0,45mol) được kết hợp trong 1,4-dioxan (300ml) và loại khí bằng N_2 trong 10 phút. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua (5,5g, 7,5mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 thêm 10 phút nữa trước khi gia nhiệt ở 100°C trong khí quyển nitơ trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp qua Celite® và rửa chất rắn bằng etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng nước muối, tách pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng cách lọc qua nút silic oxit, rửa giải bằng EtOAc, và cô dịch lọc thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 43,7g (hiệu suất định lượng được dự kiến, độ tinh khiết 84%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,31 (s, 12H), 7,65 – 7,72 (m, 1H), 7,79 – 7,83 (m, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,8, 2,7, 1,4 Hz, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,91 phút.

Hợp chất trung gian 26: 3-Flo-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



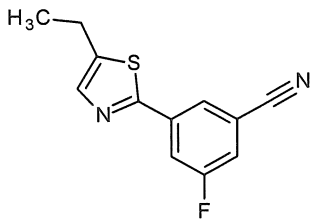
Hợp chất trung gian 25 (15g, 51mmol), 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (5,9ml, 56mmol) và kali cacbonat (17,6g, 127,5mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước 4:1 (200ml). Loại khí dung dịch bằng N_2 trong 10 phút. Bổ sung tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (1,2g, 1,0mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Sau thời gian này, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa nước và EtOAc. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc bổ sung. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 4:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và nghiền bằng heptan và kết tủa được thu gom và làm khô bằng cách lọc chân không. Nước cái và các phân đoạn hỗn hợp được gom lại và cô. Cặn thu được được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 4:1). Hai mẻ

được gom lại, thu được 7,06g (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 9,2, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,26 phút, MS (ESIpos): m/z = 218,85 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 29: 3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-flobenzonitril

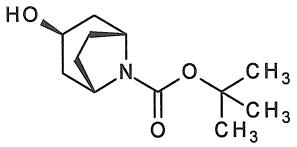


Hợp chất trung gian 26 (5g, 17mmol), 2-clo-5-etyl-1,3-thiazol (3g, 20mmol) và xesi cacbonat (14g, 42,5mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước 4:1 (50ml). Loại khí dung dịch này bằng dòng nitơ trong 10 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (982mg, 0,85mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 3:1). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm và kết tinh cặn thu được từ heptan để thu được 2,5g (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,7, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 3,01 – 2,82 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 232,9 $(M+H)^+$.

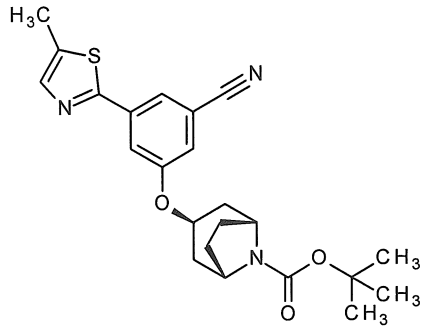
Hợp chất trung gian 54: Tert-butyl (3-endo)-3-hydroxy-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat



Bổ sung từng phần di-tert-butyl dicarbonat (10,3g, 47,2mmol) vào dung dịch chứa (3-endo)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ol (3g, 23,6mmol) và trietylamin (5,1ml, 36,6mmol) trong DCM (30ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước sau đó tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch nước axit xitric bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm sau đó nghiền bằng heptan để thu được 4,16g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,38 (s, 9H), 1,61 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,70 – 1,96 (m, 4H), 2,12 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 19,0 Hz, 3H), 4,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 27AL: Tert-butyl (3-endo)-3-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

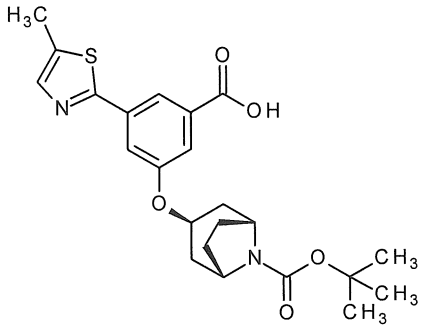


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 274mg, 6,85mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 54 (1,56g, 8,86mmol) trong DMF khan (10ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (1,0g, 4,58mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được trong 18 giờ. Sau thời gian này, chấm dứt hỗn hợp phản ứng bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Tách pha hữu cờ và rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 1:1) để thu được 1,25g (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,67 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 – 1,89 (m, 9H), 1,47 (d, J = 4,7 Hz, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,49 phút, MS (ESIpos) m/z = 426 $(M+H)^+$.

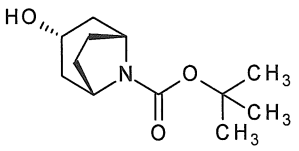
Hợp chất trung gian 28AL: Axit 3-{[(3-endo)-8-(tert-butoxycarbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung NaOH 2M (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27AL (1,25g, 2,64mmol) trong DMSO (5ml) khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 3 giờ. Từ từ axit hóa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 2M đến độ pH ~ 5 để kết tủa chất rắn màu trắng, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc. Làm khô chất rắn thu được trong lò chân không, điều này dẫn đến sự nóng chảy hợp chất, tạo ra 290mg (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos) m/z = 445 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 63: Tert-butyl (3-exo)-3-hydroxy-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

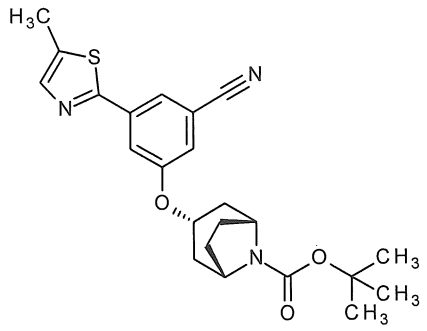


Bổ sung từng phần di-tert-butyl dicarbonat (3,27g, 15,0mmol) vào dung dịch chứa (3-exo)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ol (0,95g, 7,5mmol) và trietylamin (1,7ml, 12,2mmol) trong DCM (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước sau đó tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch axit xitric bão hòa, nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng

$MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,65g (hiệu suất 97%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 4,41 – 3,95 (m, 3H), 2,00 – 1,53 (m, 9H), 1,45 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 27AM: Tert-butyl (3-exo)-3-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

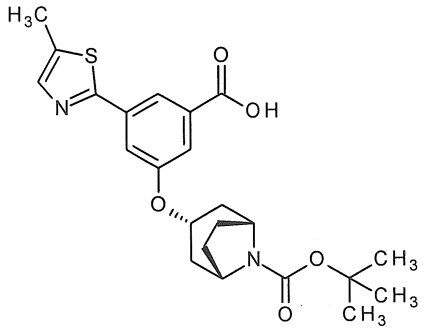


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 120mg, 3,00mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 63 (0,68g, 2,98mmol) trong DMF khan (10ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (0,5g, 2,29mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 0:1) để thu được 531mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,4 Hz, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,75 (tt, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 4H), 1,93 – 1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 426,05 $(M+H)^+$.

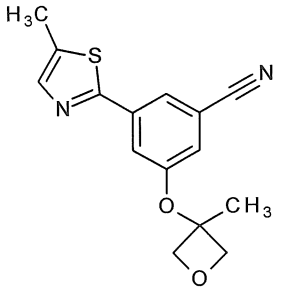
Hợp chất trung gian 28AM: axit 3-{[(3-exo)-8-(tert-butoxycarbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27AL (1,25g, 2,64mmol) trong DMSO (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 3 giờ. Từ từ axit hóa hỗn hợp này bằng dung dịch nước HCl 2M đến độ pH ~ 5 để kết tủa chất rắn màu trắng, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc. Làm khô chất rắn thu được trong lò chân không để thu được 0,56g (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,35 phút, MS (ESIpos) m/z = 445 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27AN: 3-[(3-metyloxetan-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

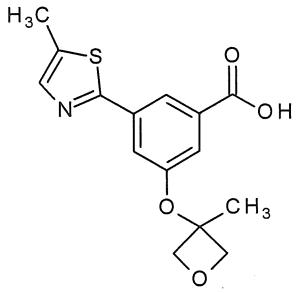


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 55mg, 1,38mmol) vào dung dịch chứa 3-metyloxetan-3-ol (121mg, 1,37mmol) trong DMF khan (2ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung hợp chất trung gian 26 (200mg, 0,92). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc. Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phân tích TLC (EtOAc-heptan, 1:1) chỉ ra sự tiêu thụ nguyên liệu là không hoàn toàn. Cặn cô được hòa tan trong DMF (1ml) và bổ sung vào dung dịch đã được khuấy trước chứa 3-metyloxetan-3-ol (121mg, 1,37mmol) và NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 55mg, 1,38mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm,

tại thời điểm đó, phân tích TLC chỉ ra sự tiêu thụ hết nguyên liệu. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc. Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 2:3) để thu được 140mg (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,73 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (s, 3H)
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,18 phút, MS (ESIpos) m/z = 287 $(M+H)^+$.

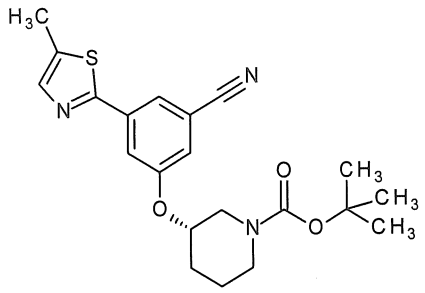
Hợp chất trung gian 28AN: Axit 3-[(3-metyloxetan-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Hợp chất trung gian 27AN (140mg, 0,46mmol) được khuấy trong NaOH 2M (2,3ml) và DMF (1ml) ở 110°C trong 14 giờ trong ống được bịt kín. THF được bổ sung vào đó để hỗ trợ sự hòa tan và dung dịch thu được được gia nhiệt trong 16 giờ ở 110°C trong ống được bịt kín. Phần tiếp theo của dung dịch NaOH 2M (2ml) được bổ sung vào đó và gia nhiệt đến 110°C trong 3 giờ. Axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch HCl 2M để tạo ra kết tủa trắng, kết tủa này được chiết trong EtOAc. Tách pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 118mg (hiệu suất 75%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,05 phút, MS (ESIpos) m/z = 306 $(M+H)^+$.

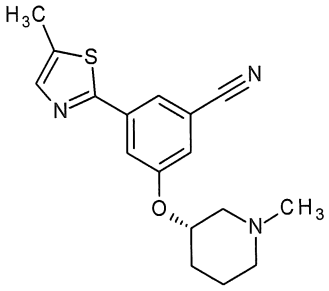
Hợp chất trung gian 27AO: Tert-butyl (3S)-3-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat



Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 88mg, 2,2mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (415mg, 2,06mmol) trong DMF khan (3ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung hợp chất trung gian 26 (300mg, 1,38mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó phân bố hỗn hợp này giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc. Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 4:1 đến 1:4) để thu được 510mg (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 4,36 (tt, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,11 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,48 – 1,26 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 57: 3-{[(3S)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

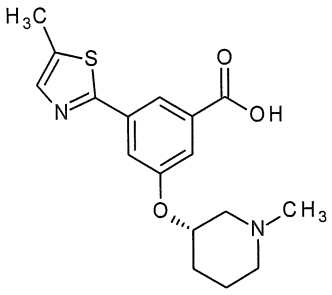


Bổ sung TFA (0,5ml, 6,49mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27AO (510mg, 1,28mmol) trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM và rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan các chất rắn thu được

trong DCE (3ml) sau đó bổ sung formaldehyt, dung dịch 37% trong nước (1ml, 1,08mmol) và axit axetic (0,1ml, 1,04mmol) vào đó. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi bổ sung từng phần STAB (540mg, 2,55mmol), sau đó khuấy tiếp trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM bổ sung. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–TBME, 2:3 đến 0:1) để thu được 172mg (hiệu suất 43%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,85 phút, MS (ESIpos) m/z = 314 $(M+H)^+$.

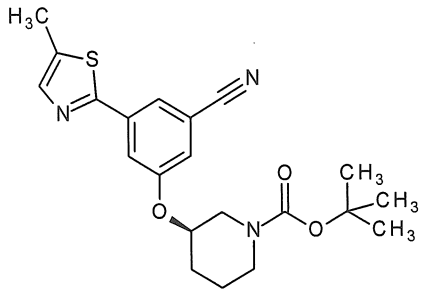
Hợp chất trung gian 28AO: Axit 3-{[(3S)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Hợp chất trung gian 57 (172mg, 0,55mmol) và NaOH 2M (5,5ml, 11,0mmol) được gia nhiệt cùng nhau ở 110°C trong ống được bịt kín trong 6 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được axit hóa đến độ pH bằng 11 và chiết bằng IPA/CHCl3 (1:4) (3 x 15ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 130mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,80 phút, MS (ESIpos) m/z = 333 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27AP: Tert-butyl (3R)-3-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

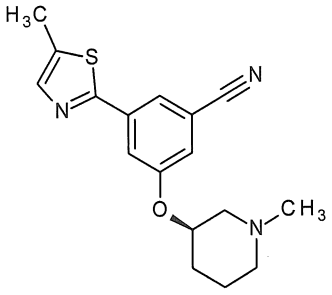


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 88mg, 2,2mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3S)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (415mg, 2,06mmol) trong DMF khan (3ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung hợp chất trung gian 26 (300mg, 1,38mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó phân bố hỗn hợp này giữa EtOAc và nước. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc. Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 4:1 đến 1:4) để thu được 452mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,72 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 4,38 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,09 (m, 4H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,61 – 1,30 (m, 10H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,38 phút, MS (ESIpos) m/z = 400 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 58: 3-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

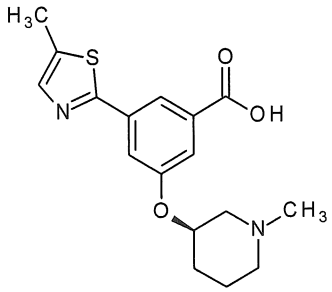


Bổ sung TFA (0,4ml, 5,19mmol) vào hợp chất trung gian 27AP (452mg, 1,28mmol) trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM và rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Tách pha hữu cơ, và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng

$MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan các chất rắn thu được trong DCE (3ml) sau đó bổ sung formaldehyt, dung dịch 37% trong nước (0,4ml, 5,33mmol) và axit axetic (0,1ml, 1,04mmol) vào đó. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi bổ sung từng phần STAB (480mg, 2,27mmol), sau đó khuấy tiếp trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM bổ sung. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–TBME, 2:3 đến 0:1) để thu được 183mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,84 phút, MS (ESIpos) m/z = 314 $(M+H)^+$.

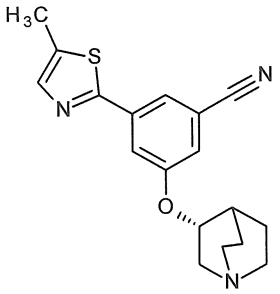
Hợp chất trung gian 28AP: Axit 3-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Hợp chất trung gian 58 (183mg, 0,58mmol) và NaOH 2M (5,8ml, 11,6mmol) được gia nhiệt cùng nhau ở 110°C trong ống được bịt kín trong 6 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa hỗn hợp này đến độ pH bằng 11 và chiết bằng $IPA/CHCl_3$ (1:4) (3 x 15ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 185mg (hiệu suất 95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,81 phút, MS (ESIpos) m/z = 333 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27AR: 3-[(3R)-1-Azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

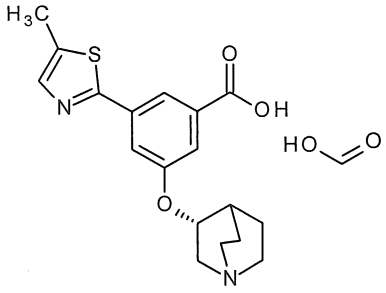


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 137mg, 3,44mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (3R)-1-azabixyclo[2,2,2]octan-3-ol hydroclorua (0,29g, 1,79mmol) trong DMF khan (5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (0,3g, 1,38mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 3:2 đến 0:1 sau đó là EtOAc-MeOH, 1:0 đến 4:1) để thu được 258,8mg (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng, gôm này kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,70 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,80 (ddt, J = 14,0, 9,3, 4,3 Hz, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 326 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AR: Axit 3-[(3R)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic - axit formic



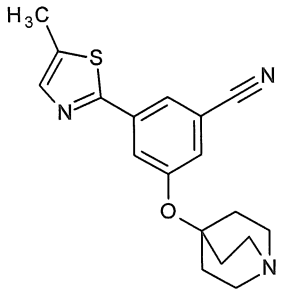
Hợp chất trung gian 27AR (258mg, 0,7mmol) được khuấy trong NaOH 2M (3,5ml) và DMSO (3,5ml) ở 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng, từ từ axit hóa hỗn hợp này đến độ pH bằng ~2, trước khi cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật chất thô trong DMSO. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm và sấy thăng hoa cặn cô từ MeCN/nước để thu được 146,4mg (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,44 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,04 – 2,77 (m, 4H), 2,21 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,51 (s, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,91 phút, MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

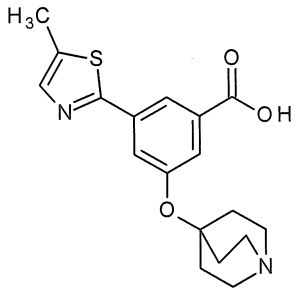
Hợp chất trung gian 27AS: 3-(1-Azabixyclo[2,2,2]oct-4-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 78mg, 1,95mmol) vào dung dịch được khuấy chứa quinuclidin-4-ol (250mg, 1,97mmol) trong DMF khan (4ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, hợp chất trung gian 26 (286mg, 1,31mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phần NaH bổ sung (78mg, 1,95mmol) được bổ sung vào đó cùng với DBU (1ml) và cuối cùng là hợp chất trung gian 26 (286mg, 1,31mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chấm dứt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết trong EtOAc. Tách pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương phảp A). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm và sấy thăng hoa cặn cô thu được từ MeCN/nước để thu được 111mg (hiệu suất 26%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be.

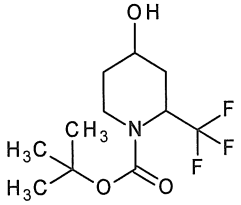
^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 3,11 – 2,97 (m, 6H), 2,53 (d, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 6H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,00 phút, MS (ESIpos) m/z = 326 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AS: Axit 3-(1-azabixyclo[2,2,2]oct-4-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Tạo huyền phù hợp chất trung gian 27AS (111mg, 0,34mmol) trong NaOH 2M (2,5ml) và gia nhiệt đến 120°C trong ống được bịt kín trong 1 giờ để thu được dung dịch màu vàng. Axit hóa hỗn hợp này đến độ pH bằng 6 và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 531mg (hiệu suất >100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Vật chất thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,90 phút, MS (ESIpos) m/z = 345 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 65: Tert-butyl-4-hydroxy-2-(triflometyl)piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân cis

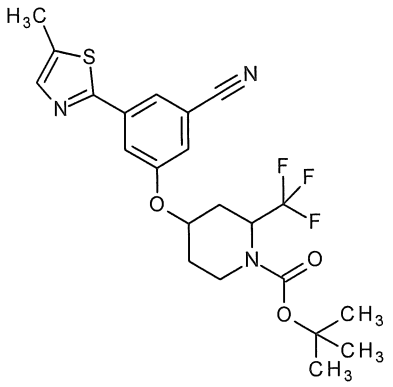


Bổ sung natri borohydrua (71mg, 1,87mmol) ở -10°C vào dung dịch chứa 1-boc-2-triflometyl-piperidin-4-on (250mg, 0,94mmol) trong MeOH (8ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3ml) vào đó, và để hỗn hợp thu được ấm đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ MeOH trong điều kiện áp suất giảm, và chiết lớp nước thu được bằng DCM (4 x 5ml). Các phần chất hữu cơ

gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 247,6mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 4,84 – 4,62 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 2H), 3,39 – 3,18 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,57 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 27AT: Tert-butyl-4-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-2-(triflometyl)piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân cis

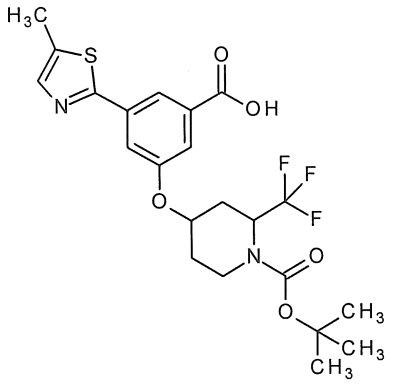


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 19mg, 0,49mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 65 (125mg, 0,467mmol) trong DMF khan (2ml) để thu được kết tủa màu trắng. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (85mg, 0,39mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 100:1 đến 3:2) để thu được 111,1mg (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,65 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,76 – 4,72 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AT: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân cis

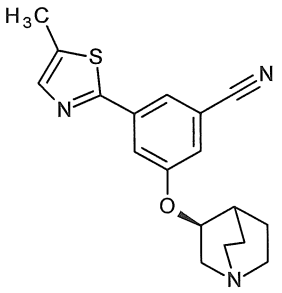


Hợp chất trung gian 27AT (111mg, 0,22mmol) được khuấy trong NaOH 2M (1,5ml) và DMSO (1,5ml) ở 130°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ các chất hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, sau đó pha loãng cặn thu được bằng nước (3ml) và từ từ axit hóa đến độ pH bằng ~4 bằng dung dịch HCl 1M sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 104,8mg (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ 8,19 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,07 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,38 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 487 $(M+H)^+$.

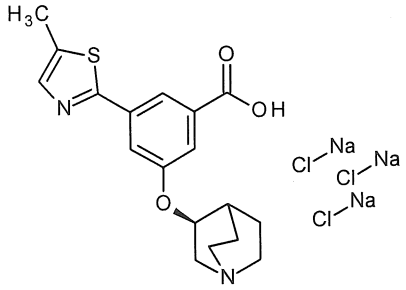
Hợp chất trung gian 27AU: 3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



(S)-Quinuclidin-3-ol (0,758g, 5,96mmol) được hòa tan trong DMF (15ml) ở nhiệt độ trong phòng cùng với việc khuấy. NaH, (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 458mg, 11,46mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hợp chất trung gian 26 (1,0g, 4,58mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Chấm dứt phản ứng bằng nước trước khi cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 0:1) để thu được 386mg (hiệu suất 23%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,82 (t, J = 1,3, 1H), 7,67 (d, J = 1,2, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,3, 1H), 4,65 (dd, J = 7,3, 3,3, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 4H), 2,52 (d, J = 0,9, 3H), 2,08 (q, J = 2,9, 1H), 1,81 (dddt, J = 12,5, 10,0, 5,1, 2,9, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,35 (dtd, J = 11,4, 8,1, 7,6, 2,9, 1H)
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,91 phút, MS (ESIpos): m/z = 326 $(M+H)^+$.

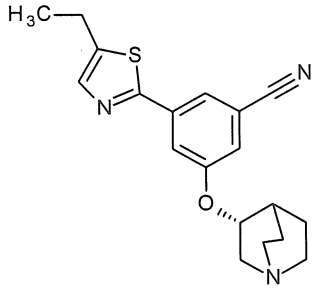
Hợp chất trung gian 28AU: Axit 3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic –clonatri (1:3)



Hợp chất trung gian 27AU (386mg, 1,04mmol, 88%) được hòa tan trong EtOH (5ml) trong ống được bịt kín ở nhiệt độ trong phòng với việc khuấy và NaOH 2M (1,57ml, 3,13mmol) được bổ sung vào đó. Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, sau đó ở 100°C trong 24 giờ. Chấm dứt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 2M (1,57ml, 3,13mmol) trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 449mg (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,2, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,84 – 2,59 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (q, J = 3,0, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,55 (dddd, J = 12,5, 8,9, 6,3, 2,8, 1H), 1,38 – 1,26 (m, 1H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,93 phút, MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27AV: 3-[(3R)-1-Azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

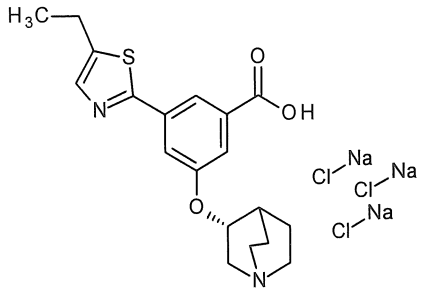


Bổ sung NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 172mg, 4,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (3R)-1-azabixyclo[2,2,2]octan-3-ol hydroclorua (0,37g, 2,24mmol) trong DMF khan (5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 29 (0,4g, 1,72mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng DCM–MeOH, 1:0 đến 4:1) để thu được 374,9mg (hiệu suất 64%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,44 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 14,3, 7,9, 2,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,76 (m, 7H), 2,19 (q, J = 3,1 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,79 (ddt, J = 14,0, 9,6, 4,3 Hz, 1H), 1,60 (dtd, J = 13,4, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AV: Axit 3-[(3R)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic - clonatri (1:3)

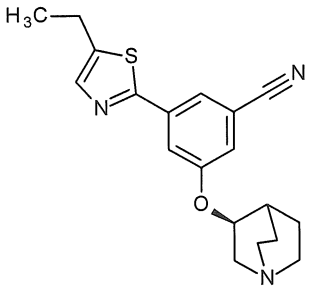


Hợp chất trung gian 27AV (375mg, 1,11mmol) được hòa tan trong EtOH (5ml) và NaOH 2M (1,7ml) được bổ sung vào đó. Phản ứng được khuấy ở 80°C trong ống được bịt kín trong 8 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (2M, 1,7ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 602mg (hiệu suất định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,97 (t, J = 1,4 Hz, 1H),. 7,65 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 3,56 – 3,38 (m, 2H), 3,04 – 2,80 (m, 6H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 359 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27AW: 3-[(3S)-1-Azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



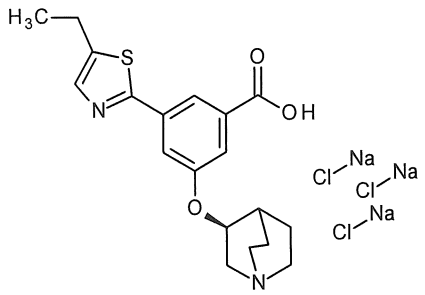
Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (103mg, 2,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (3S)-1-azabixyclo[2,2,2]octan-3-ol (0,29g, 2,24mmol) trong DMF khan (5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 29 (0,4g, 1,72mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng DCM–

MeOH, 1:0 đến 4:1) để thu được 406mg (hiệu suất 69%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,71 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,33 (ddd, J = 14,4, 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 7H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,77 (ddt, J = 14,1, 9,9, 4,3 Hz, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 340 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AW: Axit 3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic – clonatri (1:3)

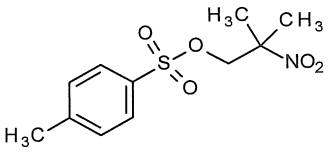


Hợp chất trung gian 27AW (365mg, 1,08mmol) được hòa tan trong EtOH (5ml) và NaOH 2M (1,6ml) được bổ sung vào đó. Khuấy phản ứng ở 80°C trong ống được bịt kín trong 8 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (2M, 1,6ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 502mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,97 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 3,08 – 2,79 (m, 7H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 359 $(M+H)^+$.

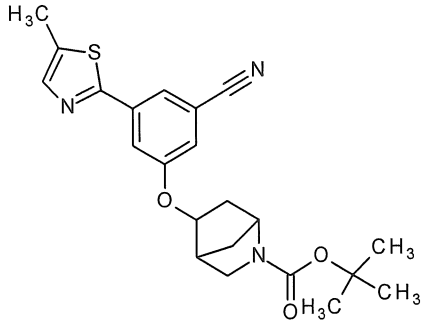
Hợp chất trung gian 6AX: 2-metyl-2-nitropropyl 4-metylbenzensulfonat



2-Metyl-2-nitropropan-1-ol (0,5g, 4,2mmol), trietylamin (0,878ml, 6,3mmol) và trimetylamin hydroclorua (40mg, 0,42mmol) được khuấy trong DCM (10ml), và 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,2g, 6,3mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. TLC (70% EtOAc trong heptan) thể hiện phản ứng hoàn toàn, do đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (0,28ml, 2,52mmol) để tiêu thụ TsCl không phản ứng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1M (10ml) sau đó bằng nước (10ml) trước khi làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,16g (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 27AZ: Tert-butyl 5-[3-xyano-5-(5-metylthiazol-2-yl)phenoxy]-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



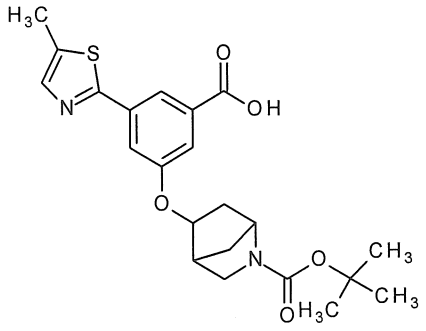
Bổ sung NaH (60%, 55mg, 1,37mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 5-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (254mg, 1,19mmol) trong DMF khan (4ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 90 phút, hợp chất trung gian 26 (200mg, 0,92mmol) được bổ sung vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng và rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel kiềm, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 6:2 đến 0:1 sau đó bằng EtOAc-MeOH, 1:0 đến 4:1) để thu được 388mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz,1H), 7,10 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,07 - 2,98

(m,1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,87 (d, J = 10,0 Hz,1H), 1,72 - 1,59 (m, 5H), 1,47 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,47 phút, MS (ESIpos): m/z =356 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28AZ: Axit 3-[(2-tert-butoxycarbonyl-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)oxy]-5-(5-metylthiazol-2-yl)benzoic

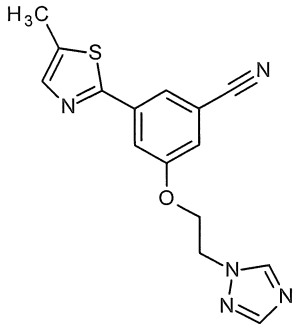


Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27AZ (388mg, 0,94mmol) trong NaOH 2M (4,71ml) và DMSO (4,5ml) được gia nhiệt đến 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, từ từ axit hóa hỗn hợp này đến độ pH bằng ~2, trước khi làm khô bằng cách sử dụng genevac để thu được vật chất thô trong DMSO dư. Vật chất thô được xử lý trong lượng MeOH tối thiểu và muối được loại ra bằng cách lọc. MeOH được loại bỏ và tinh chế vật chất thu được bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) để thu được 49mg (hiệu suất 12%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,24 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H),4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,30 (d, J = 62,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,08 (dd, J=54,7, 10,4 Hz, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,54 (d, J= 1,1 Hz, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H),1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27BA: 3-(5-metylthiazol-2-yl)-5-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]benzonitril

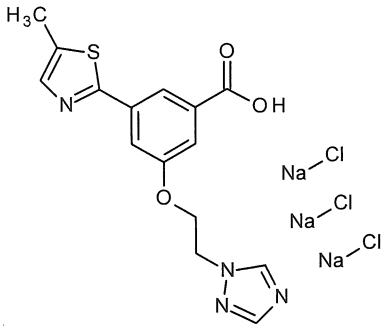


Điều chế dung dịch chứa 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanol (465mg, 4,11mmol) và DMF khan (3ml). Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 205mg, 5,14mmol) vào đó, và khuấy dung dịch này trong 90 phút, sau đó bổ sung hợp chất trung gian 26 (747mg, 3,42mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung nước muối vào phản ứng, và chiết dung dịch phản ứng bằng etyl axetat. Rửa dung dịch này bằng nước và tách lớp hữu cơ và làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng DCM–MeOH, 1:0 đến 4:1) thu được 604mg (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng sáp.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,22 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 4,61 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,09 phút, MS (ESIpos): m/z = 333,95 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28BA: Axit 3-(5-metylthiazol-2-yl)-5-[2-(1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]benzoic - clonatri (1:3)

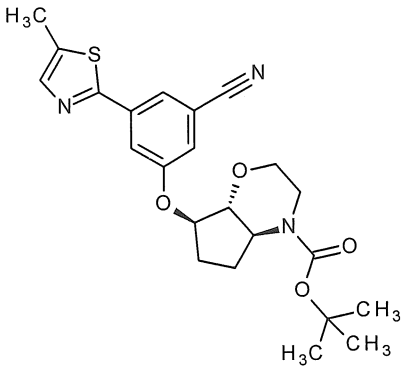


Hợp chất trung gian 27BA (604mg, 1,94mmol) được hòa tan trong EtOH (4ml) và dung dịch NaOH 2M (2,91ml) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành, chấm dứt phản ứng bằng dung dịch HCl

2M (2,91ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 572mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 5,0 Hz, 2H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 333$(M+H)^+$.

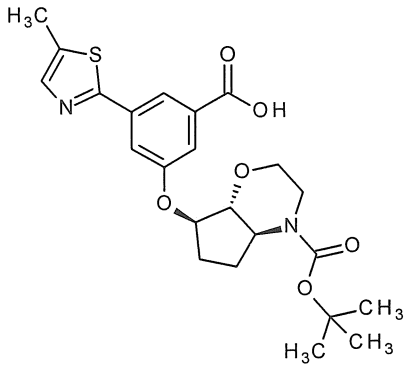
Hợp chất trung gian 27BC: tert-butyl (4aS,7R,7aR)-7-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-octahydroxyclopenta[b]morpholin-4-carboxylat



Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (37mg, 0,92mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (4aS,7R,7aR)-7-hydroxy-octahydro-xyclopenta[b]morpholin-4-carboxylat (215mg, 0,88mmol) trong DMF khan (3ml) trong bình ba cổ được làm khô bằng súng bắn nhiệt trong khí quyển nitơ và khuấy hỗn hợp trong 15 phút trước khi bổ sung hợp chất trung gian 26 (161mg, 0,74mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EtOAc (x 2). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan/EtOAc, 1:0 đến 3:2) để thu được 262mg (hiệu suất 68%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,62 (ddd, J = 9,3, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J = 11,6, 3,5, 1,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 (dq, J = 14,3, 9,3 Hz, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 14,3, 10,6, 4,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,43 phút, MS (ESIpos): m/z = 442,0 $(M+H)^+$.

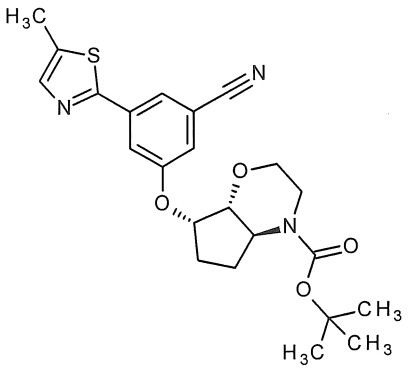
Hợp chất trung gian 28BC: Axit 3-{[(4aS,7R,7aR)-4-[(tert-butoxy)carbonyl]-octahydroxyclopenta[b]morpholin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Khuấy hợp chất trung gian 27BC (258mg, 2,01mmol) trong NaOH 2M (2,8ml) và DMSO (2,8ml) ở 110°C trong 3 giờ. Từ từ axit hóa hỗn hợp đến độ pH bằng ~4 bằng dung dịch HCl 2M, tại thời điểm đó, kết tủa màu hồng nhạt được tạo ra. Kết tủa này được lọc và làm khô trong điều kiện lọc chân không để thu được 155mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,31 (s, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,36 (dq, J = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 2,07 (dt, J = 22,4, 10,3 Hz, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 461,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 27BD: tert-butyl (4aS,7S,7aR)-7-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-octahydroxyclopenta[b]morpholin-4-carboxylat

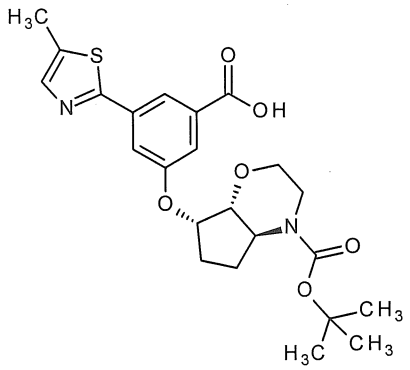


Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (37mg, 0,92mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (4aS,7S,7aR)-7-hydroxy-octahydro-xyclopenta[b]morpholin-4-carboxylat (215mg, 0,88mmol) trong DMF khan (3ml) trong bình ba cổ được làm khô bằng súng bắn nhiệt trong khí quyển nitơ và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút trước khi bổ sung hợp chất trung gian 26 (161mg, 0,74mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 3,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Làm khô các phần chiết hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 3:2) để thu được 338mg (hiệu suất 85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,05 (ddd, J = 11,6, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,46 (td, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 13,6, 11,9, 3,6 Hz, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 442,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28BD: Axit 3-{[(4aS,7S,7aR)-4-[(tert-butoxy)carbonyl]-octahydroxyclopenta[b]morpholin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



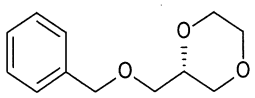
Hợp chất trung gian 27BD (333mg, 0,62mmol) được hòa tan trong EtOH (3ml) và dung dịch NaOH 2M (1,2ml) được bổ sung vào đó. Khuấy phản ứng này ở 80°C trong 24 giờ. Chấm dứt phản ứng, làm nguội đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ etanol trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp thu được đến độ pH ~4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M, tại thời điểm đó kết tủa màu trắng được tạo ra. Kết tủa này

được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không để thu được 244mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,52 (td, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,05 (td, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,54 – 2,47 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 20,9, 10,1 Hz, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,26 phút, MS (ESIpos): m/z = 461,1 $(M+H)^+$.

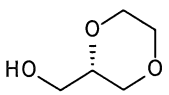
Hợp chất trung gian 83: (2S)-2-[(benzyloxy)metyl]-1,4-dioxan



Bổ sung natri hydroxit (26,3g, 0,66mol) dưới dạng dung dịch trong nước (25ml) vào dung dịch chứa (2R)-3-(benzyloxy)propan-1,2-diol (2g, 11mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (0,71g, 2,2mmol) trong dicloetan (52ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 50°C trong 16 giờ. Sau đó bổ sung thêm dicloetan (52ml) và natri hydroxit (26,3g, 0,66mol) dưới dạng dung dịch trong nước (25ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 48 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong chân không, rửa bằng etyl axetat. Pha loãng dịch lọc bằng nước và tách các lớp. Lớp hữu cơ được rửa thêm bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thô thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 1:1) để thu được 1,25g (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,86 – 3,57 (m, 6H), 3,52 – 3,37 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 84: (2S)-1,4-dioxan-2-ylmetanol

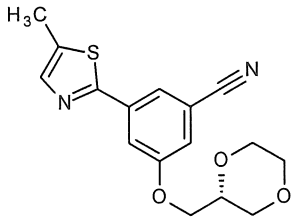


Bổ sung paladi, 10% trên carbon (192mg), vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 83 (1,25g, 4,74mmol) trong etanol (20ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí quyển hydro trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite®, rửa bằng

EtOAc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 630mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 3,85 – 3,67 (m, 5H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,1, 10,0 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H).

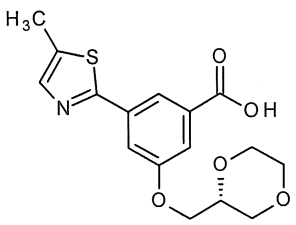
Hợp chất trung gian 27BE: 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (88mg, 2,20mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 84 (250mg, 1,76mmol) trọng DMF khan (7ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (385mg, 1,76mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 20:9) để thu được 460mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H)
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 317,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28BE: Axit 3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

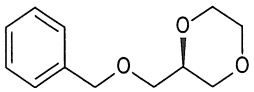


Hợp chất trung gian 27BE (455mg, 1,44mmol) được hòa tan trong EtOH (7ml) và dung dịch NaOH 2M (2,9ml) được bổ sung vào đó. Khuấy phản ứng trong vi sóng ở 130°C trong 1 giờ. Chấm dứt phản ứng, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ etanol trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp thu được đến độ pH ~ 4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M, tại thời điểm này, kết tủa màu trắng được tạo ra. Kết tủa này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không qua đêm để thu được 480mg (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ 8,33 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,83 (td, J = 11,7, 11,2, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,05 phút, MS (ESIpos): m/z = 336,0 $(M+H)^+$.

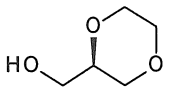
Hợp chất trung gian 85: (2R)-2-[(benzyloxy)metyl]-1,4-dioxan



Bổ sung natri hydroxit (10,5g, 0,26mol) dưới dạng dung dịch trong nước (10ml) vào dung dịch chứa (2S)-3-(benzyloxy)propan-1,2-diol (0,8g, 4,4mmol) và tetra-n-butylamoni bromua (283mg, 0,88mmol) trong dicloetan (21ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 16 giờ. Bổ sung thêm dicloetan (21ml) và natri hydroxit (10,5g, 0,26mol) dưới dạng dung dịch trong nước (10ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 48 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong chân không, rửa bằng etyl axetat. Pha loãng dịch lọc bằng nước và tách các lớp. Lớp hữu cơ được rửa tiếp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thô thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:1 đến 1:1) để thu được 560mg (hiệu suất 60%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,86 – 3,60 (m, 6H), 3,52 – 3,38 (m, 3H).

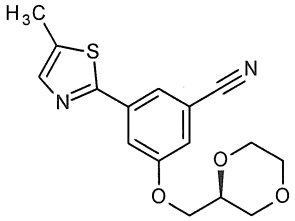
Hợp chất trung gian 86: (2R)-1,4-Dioxan-2-ylmetanol



Bổ sung paladi, 10% trên carbon (100mg) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85 (560mg, 2,47mmol) trong etanol (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí quyển hydro trong 18 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua tấm Celite®, rửa bằng EtOAc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 260mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 3,87 – 3,66 (m, 5H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 27BF: 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

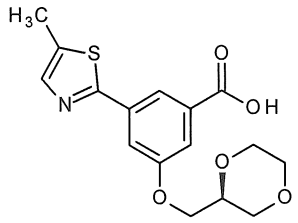


Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (88mg, 2,20mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 86 (250mg, 2,12mmol) trong DMF khan (7ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (385mg, 1,76mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 20:9) để thu được 400mg (hiệu suất 72%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 317,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28BF: Axit 3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

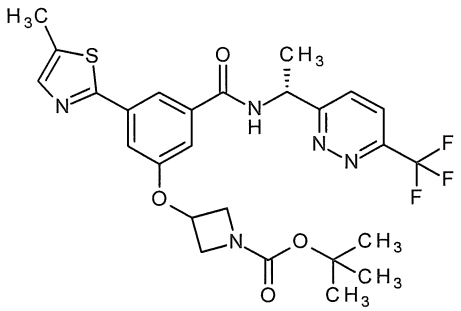


Hợp chất trung gian 27BF (395mg, 1,25mmol) được hòa tan trong etanol (6ml) và dung dịch NaOH 2M (2,5ml) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở 130°C trong 2 giờ. Chấm dứt phản ứng, làm nguội đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ etanol trong điều kiện áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp thu được đến độ pH ~4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M, tại thời điểm này, kết tủa màu trắng được tạo ra. Kết tủa này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không qua đêm để thu được 380mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 13,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt= 1,05 phút, MS (ESIpos): m/z = 336,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 34: tert-butyl 3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]azetidin-1-carboxylat

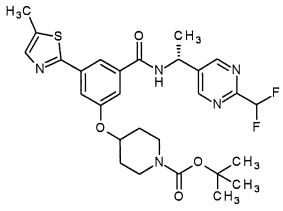


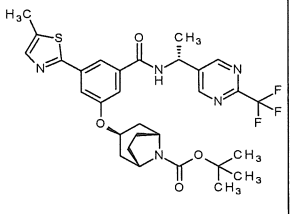
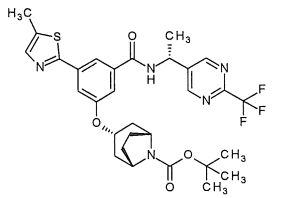
Bổ sung HATU (270mg, 0,71mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5AD (185mg, 0,47mmol), hợp chất trung gian XVIII (130mg, 0,57mmol) và DIPEA (248µl, 1,42mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung DCM (1ml) vào đó và rửa sản phẩm phản ứng thô bằng nước (1ml). Tách

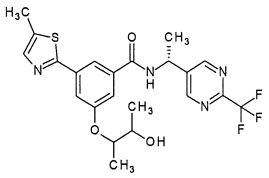
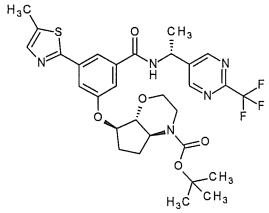
pha hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 9:1 đến 1:9) để thu được 248mg (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

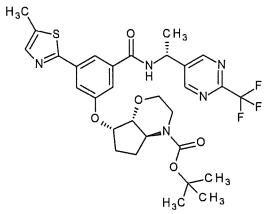
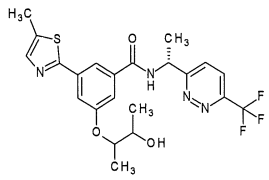
^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,91 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 508,1 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 34, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng HATU và các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

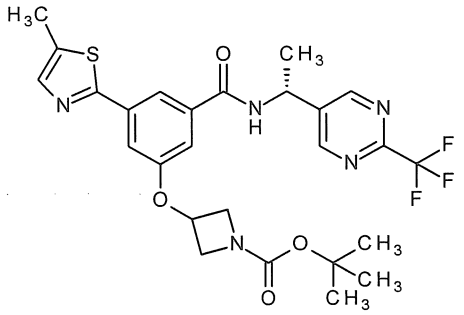
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
35		Tert-butyl 4-[3-({(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,79 – 6,52 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,61 (tt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 5H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,30 phút, m/z = 518 $(M-tBu)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
55		tert-butyl (3-endo)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat	^{1}HNMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,31 – 4,09 (m, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 3H), 2,35 – 1,88 (m, 8H+1H imđộ tinh khiết), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,45 phút, MS (ESIpos) m/z = 618 $(M+H)^+$.
64		Tert-butyl (3-exo)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 6,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,73 (td, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,11 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 7H), 1,49 (s, 9H).

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
72		3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans	^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 6H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,22 phút, MS (ESIpos) m/z = 481 $(M+H)^+$.
79		tert-Butyl-(4aS,7R,7aR)-7-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]hexahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,65 (tt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,43 – 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (tt, J = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,41 phút, MS (ESIpos): m/z = 634,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
81		tert-Butyl-(4aS,7S,7aR)-7-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]hexahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-4(4aH)-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 2,56 – 2,52 (m, 4H), 2,27 (t, J = 15,1 Hz, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,71 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H) LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 634,2 $(M+H)^+$.
93		3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân cis	LCMS (MSQ1, 7 phút) 82% ở Rt = 3,11 phút, MS (ESIpos): m/z = 481,1 (M+H)+.

Hợp chất trung gian 33: Tert-butyl 3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]azetidin-1-carboxylat

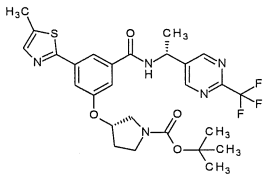
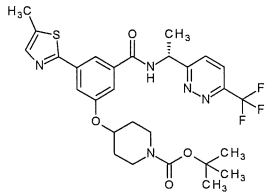


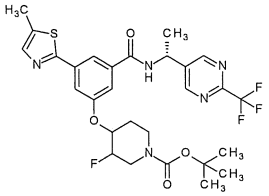
Hợp chất trung gian 5AD (205,6mg, 0,527mmol), hợp chất trung gian VI (121mg, 0,632mmol) và DIPEA (367µl, 2,1mmol) được kết hợp trong DCM (5ml) và T3P (470µl, 0,79mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml). Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 4:1 đến 1:4) để thu được 226mg (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.

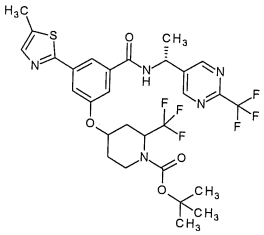
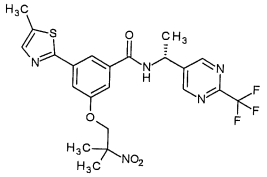
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,98 (ddd, J = 10,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

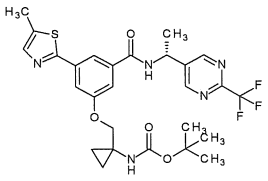
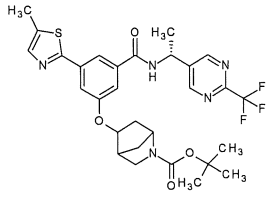
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,33 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M\text{-}tBu)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 33, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

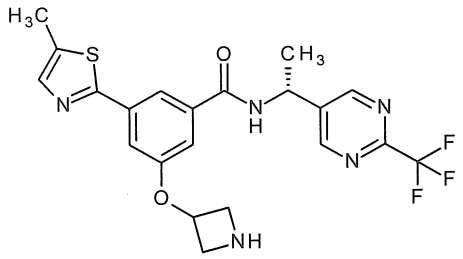
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
37		Tert-butyl (3S)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,87 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,62 – 3,39 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,11 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,84 phút, MS (ESIpos): m/z = 578,15 $(M+H)^+$.
41		Tert-butyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,62 (tt, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,55 phút, MS (ESIpos): m/z = 592,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
50		Tert-butyl 3-flo-4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]carbamoyl}phenoxy]piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,68 – 2,97 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 554 $(M\text{-}tBu)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
66		Tert-butyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-2-(triflometyl)piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,89 – 4,68 (m, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,37 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,36 (dd, J = 15,5, 2,1 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 8,0, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 604,00 $(M\text{-}tBu)^+$.
68		3-(2-Metyl-2-nitropropoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	1H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,37 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,44 phút, MS (ESIpos): m/z = 510,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
69		Tert-butyl (1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}xyclopropyl)carbamat	1H NMR (250 MHz, Clorofom-d) δ 8,95 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 3H), 6,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,96 – 0,87 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích A) 100% ở Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 578,1$(M+H)^+$.
73		Tert-butyl 5-[3-(5-metylthiazol-2-yl)-5-[[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]carbamoyl]phenoxy]-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm]8,92 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,33 (br.s, 1H), 6,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,32 (m, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,25 (m,1H), 3,28 (dd, J = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 3,02 – 2,95 (m, 1H), 2,75 (br.s, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,53 phút, MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 35: 3-(Azetidin-3-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

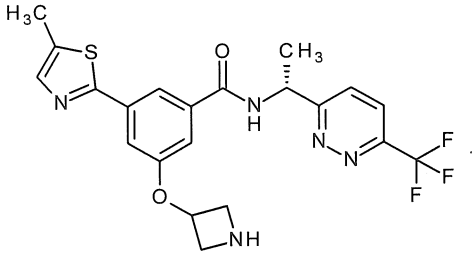


Bổ sung TFA (0,3ml, 4,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 33 (226mg, 0,40mmol) đã hòa tan trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi sự giải phóng khí chấm dứt. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, tạo ra kết tủa. Kết tủa này được thu gom bằng cách lọc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô trong lò chân không để thu được 188,7mg (hiệu suất định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,42 – 9,09 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,17 – 4,92 (m, 1H), 4,03 – 3,76 (m, 2H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 464,0 $(M+H)^+$.

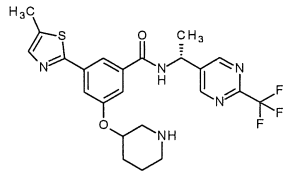
Hợp chất trung gian 36: 3-(azetidin-3-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

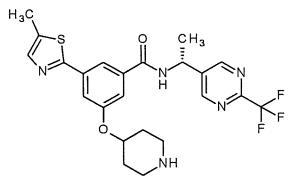
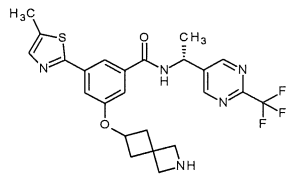


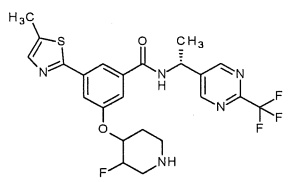
Bổ sung TFA (0,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 34 (248mg, 0,30mmol, độ tinh khiết 68%) trong DCM (1ml) sau đó khuấy trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước và kiềm hóa đến độ pH ~4 bằng dung dịch NaOH 10M để thu được kết tủa màu trắng nhạt, kết tủa này được thu gom bằng cách lọc để thu được 81mg (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

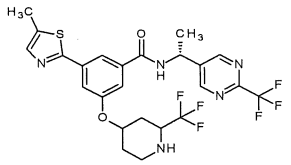
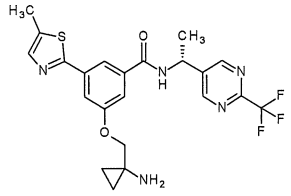
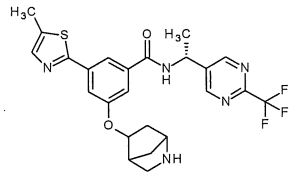
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,17 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,65 – 3,61 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,88 phút, MS (ESIpos) m/z 464 ($M+H^+$).

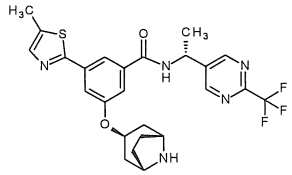
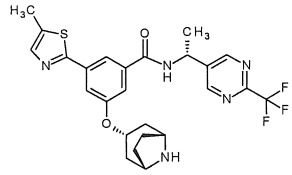
Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 36, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và các nguyên liệu ban đầu amin được bảo vệ N-Boc thích hợp.

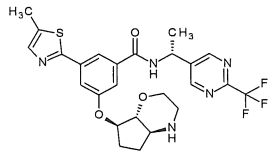
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
40		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[piperidin-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).

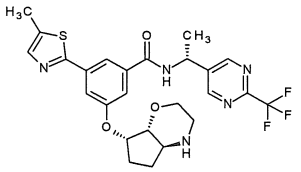
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
43		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ 8,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,51 (tt, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 5H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,12 phút, MS (ESIpos): m/z = 493 $(M+H)^+$.
46		3-(2-azaspiro[3,3]hept-6-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,78 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,20 phút, MS (ESIpos): m/z = 504 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
51		3-[(3-Flopiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 510,0 $(M+H)^+$.

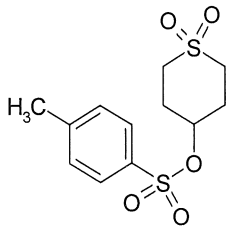
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
67		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R,4S)-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 6,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,44 (tt, J = 9,7, 4,2 Hz, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 2,78 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 (dtt, J = 9,7, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,56 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,59 phút, MS (ESIpos): m/z = 560 $(M+H)^+$.
70		3-[(1-Aminoxyclopropyl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,97 phút, MS (ESIpos): m/z = 478 $(M+H)^+$.
74		3-(2-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yloxy)-5-(5-metylthiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 504,3 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
76		3-[(1R,3S,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	Được sử dụng trong bước tiếp theo dưới dạng sản phẩm thô
77		3-[(1R,3R,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	Được sử dụng trong bước tiếp theo dưới dạng sản phẩm thô

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
80		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(4aS,7R,7aR)-octahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,68 (dq, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,05 – 2,87 (m, 2H), 2,74 (td, J = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,98 phút, MS (ESIpos): m/z = 534,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
82		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(4aS,7S,7aR)-octahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,85 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,06 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,70 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 3H), 1,50 – 1,34 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,97 phút, MS (ESIpos): m/z = 534,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6AY: 1,1-Dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl 4-metylbenzensulfonat

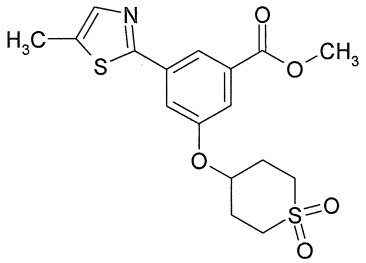


Hỗn hợp của tetrahydro-2H-thiopyran-4-ol 1,1-dioxit (660mg, 4,39mmol), 4-metylbenzensulfonyl clorua (922mg, 4,83mmol), TEA (920µl, 6,6mmol), trimetylamin hydroclorua (42,0mg, 439µmol) trong DCM (5,4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung DCM và nước vào đó và tách các lớp. Bay hơi lớp hữu cơ đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,03g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,16 - 0,84 (m, 1 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 3,01 - 3,24 (m, 4 H) 4,83 (dt, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,85 (d, 2 H).

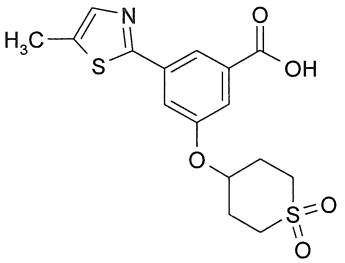
Hợp chất trung gian 4AZ: Metyl 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (519mg, 2,08mmol), hợp chất trung gian 6AY (951mg, 3,13mmol), Cs_2CO_3 (1,02g, 3,13mmol) trong DMF (15ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 680mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,10 phút, MS ES+ m/z = 382 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5AZ: Axit 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

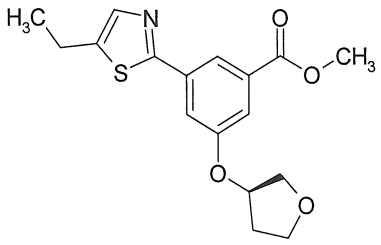


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4AZ (680mg, 1,78mmol), dung dịch nước NaOH (356mg, 8,91mmol, 2M) và MeOH (50ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước HCl (2M) vào đó để điều chỉnh độ pH đến bằng 6. Tách lớp

nước và bay hơi lớp hữu cơ đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel) để thu được 288mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,92 phút, MS ES+ m/z = 368 $(M+H)^+$.

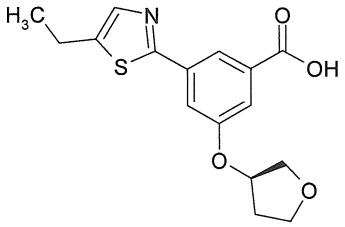
Hợp chất trung gian 4BA: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 8 (950mg, 2,73mmol), 2-bromo-5-etyl-1,3-thiazol (681mg, 3,55mmol), [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (334mg, 409 µmol), và K_2CO_3 (6,5ml, 1,0M, 6,5mmol) trong THF (45ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE/ MeOH) để thu được 265mg (hiệu suất 29%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,33 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

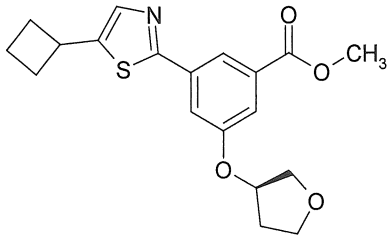
Hợp chất trung gian 5BA: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4BA (265mg, độ tinh khiết 94%, 780µmol) trong MeOH (5ml), THF (5ml) và dung dịch nước NaOH (780µl, 2,0M, 1,6mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước vào đó và độ pH được điều chỉnh đến bằng 2. Chiết pha nước bằng EE, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được

252mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS, phương pháp 1, MS ES+ m/z = 320 $(M+H)^+$.

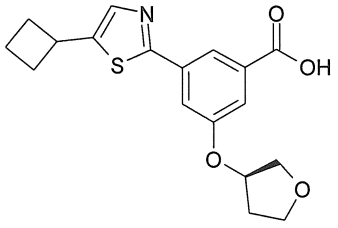
Hợp chất trung gian 4BB: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 8 (870mg, 2,50mmol), 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (564mg, 3,25mmol), [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (306mg, 375µmol) và K_2CO_3 (6,0ml, 1,0M, 6,0mmol) trong THF (41ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 390mg (hiệu suất 43%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,46 phút, MS ES+ m/z = 360 $(M+H)^+$.

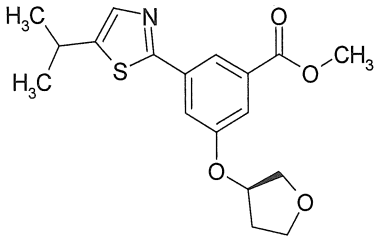
Hợp chất trung gian 5BB: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4BB (390mg, độ tinh khiết 94%, 1,02mmol) trong MeOH và dung dịch nước NaOH (1,5ml, 2,0M, 3,1mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước vào đó và điều chỉnh độ pH đến bằng 2. Chiết pha nước bằng EE, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 334mg (95%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,23 phút, MS ES+ m/z = 346 $(M+H)^+$.

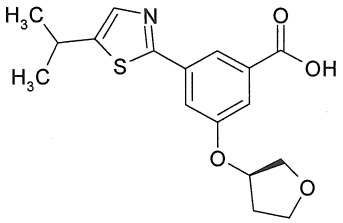
Hợp chất trung gian 4BC: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 8 (870mg, 2,50mmol), 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (669mg, 3,25mmol), [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (306mg, 375µmol) và K_2CO_3 (6,0ml, 1,0M, 6,0mmol) trong THF (41ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE/ MeOH) để thu được 451mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,41 phút, MS ES+: MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

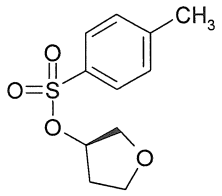
Hợp chất trung gian 5BC: Axit 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4BC (390mg, độ tinh khiết 94%, 1,06mmol) trong MeOH và dung dịch nước NaOH (1,6ml, 2,0M, 3,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước vào đó và điều chỉnh độ pH đến bằng 2. Chiết pha nước bằng EE, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 400mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

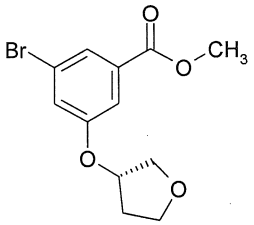
Hợp chất trung gian 6AZ: (3R)-Tetrahydrofuran-3-yl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của (3R)-tetrahydrofuran-3-ol (18g, 204mmol), TEA (42,7ml, 306mmol), trimetylamin hydroclorua (1,95g, 20,4mmol) trong DCM (626ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (42,8g, 225mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung N,N-dimetyletylendiamin (26,4ml, 245mmol) vào đó và khuấy trong 30 phút để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó và chiết hỗn hợp bằng DCM (3x). Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE/ DCM/ MeOH) để thu được 41,0g (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,08 (dtd, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,57 - 3,81 (m, 4 H) 5,12 (ddt, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,81 (d, 2 H).

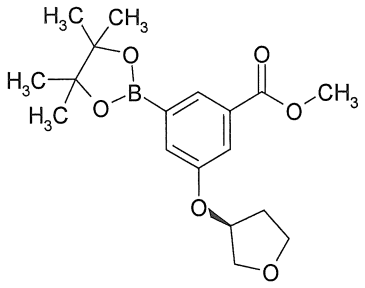
Hợp chất trung gian 95: Metyl 3-bromo-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (3,00g, 13,0mmol), hợp chất trung gian 6AZ (4,72g, 19,5mmol) và Cs_2CO_3 (6,35g, 19,5mmol) trong DMF 25ml được khuấy ở 80°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc chất rắn qua Celite® và rửa bằng DMF. Bay hơi dịch lọc và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 2,63g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 301 $(M+H)^+$.

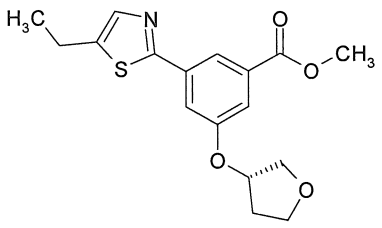
Hợp chất trung gian 94: Metyl 3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 95 (2,63g, 8,73mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (5,54g, 21,8mmol), kali axetat (3,00g, 30,6mmol) và [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (638mg, 873µmol) trong 1,4-dioxan (50ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được lọc qua Celite® và dịch lọc được bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE/ MeOH) để thu được 4,36g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 349 $(M+H)^+$.

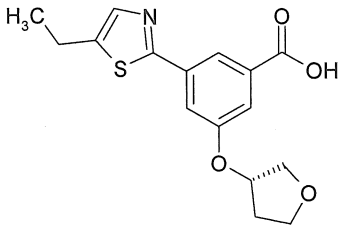
Hợp chất trung gian 4BD: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 94 (1,00g, 2,87mmol), 2-bromo-5-etyl-1,3-thiazol (662mg, 3,45mmol), [1,1-bis-(diphenylphosphino)-feroxen]-paladi(II) diclorua (352mg, 431µmol) và K_2CO_3 (6,9ml, 1,0M, 6,9mmol) trong THF (47ml) được khuấy trong điều kiện hồi lưu cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 327mg (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,33 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

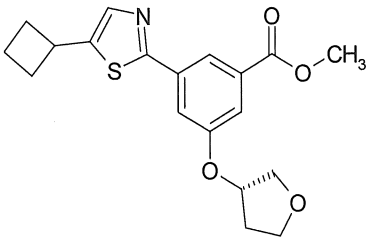
Hợp chất trung gian 5BD: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 4BD (327mg, độ tinh khiết 94%, 922µmol) trong MeOH (8,5ml), THF (8,5ml) và dung dịch nước NaOH (920µl, 2,0M, 1,8mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước vào đó và điều chỉnh độ pH đến bằng 2. Chiết pha nước bằng EE, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 299mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,10 phút, MS ES+ m/z = 320 $(M+H)^+$..

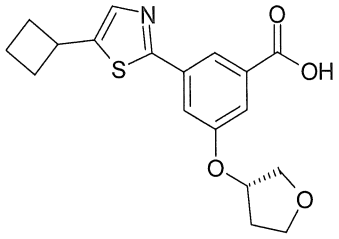
Hợp chất trung gian 4BE: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 94 (1,00g, 2,87mmol) với 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (648mg, 3,73mmol) thu được 410mg (hiệu suất 39%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,46 phút, MS ES+ m/z = 360 $(M+H)^+$..

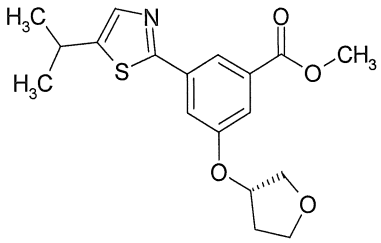
Hợp chất trung gian 5BE: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BE (410mg, độ tinh khiết 94%, 1,07mmol) thu được 413mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,22 phút, MS ES+ m/z = 346 $(M+H)^+$.

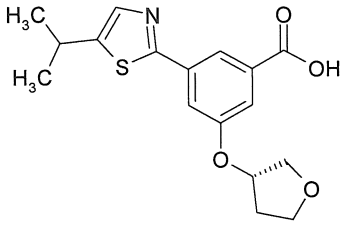
Hợp chất trung gian 4BF: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 94 (1,00g, 2,87mmol) với 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (710mg, 3,45mmol) thu được 374mg (hiệu suất 37%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,41 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5BF: Axit 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic

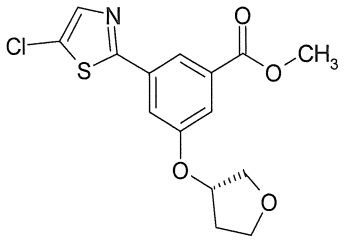


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BF (374mg, độ tinh khiết 94%,

1,01mmol) thu được 333mg (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

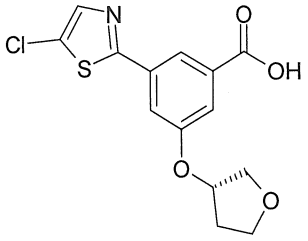
Hợp chất trung gian 4BG: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 94 (500mg, 1,44mmol) với 2,5-diclo-1,3-thiazol (288mg, 1,87mmol) thu được 347mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,36 phút, MS ES+ m/z = 340 $(M+H)^+$.

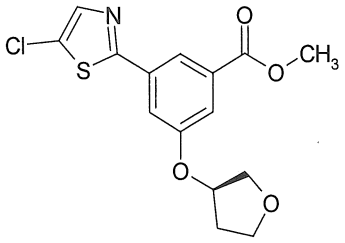
Hợp chất trung gian 5BG: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BG (347mg, 1,02mmol) thu được 300mg (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,12 phút, MS ES+ m/z = 326 $(M+H)^+$.

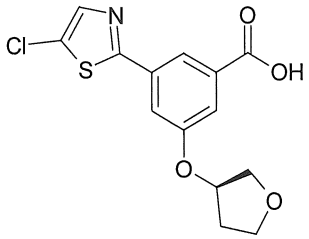
Hợp chất trung gian 4BH: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 8 thành hợp chất trung gian 4BA, phản ứng của hợp chất trung gian 8 (500mg, 1,44mmol) với 2,5-diclo-1,3-thiazol (288mg, 1,87mmol) thu được 249mg (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,36 phút, MS ES+ m/z = 340 $(M+H)^+$.

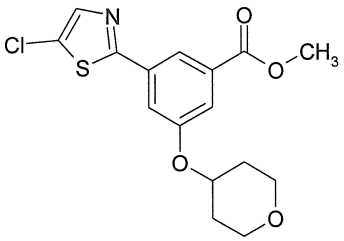
Hợp chất trung gian 5BH: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BA thành hợp chất trung gian 5BA, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BH (239mg, 703µmol) thu được 282mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 326 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4BI: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoat

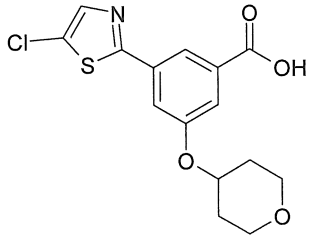


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 14W (500mg, 1,38mmol) với 2,5-diclo-1,3-

thiazol (255mg, 1,66mmol) thu được 380mg (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,42 phút, MS ES+ m/z = 354 $(M+H)^+$.

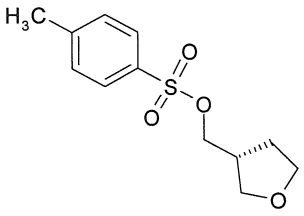
Hợp chất trung gian 5BI: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BI (300mg, 848µmol) thu được 353mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 340 $(M+H)^+$.

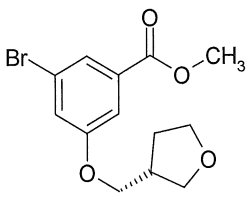
Hợp chất trung gian 6BA: (3R)-Tetrahydrofuran-3-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của (3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetanol (5,4g, 52,87mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (11,09g, 58,16mmol) thu được 12,26g (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,02 phút, MS ES+ m/z = 257 $(M+H)^+$.

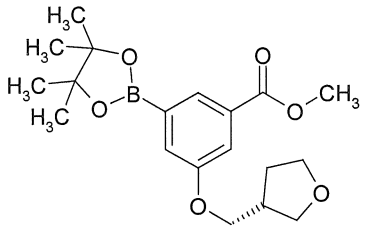
Hợp chất trung gian 97: Metyl 3-bromo-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 1 và 6AZ thành hợp chất trung gian 95, phản ứng của hợp chất trung gian 1 (2,25g, 9,75mmol) với hợp chất trung gian 6BA (3,0g, 11,7mmol) thu được 3,44g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 317 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 96: Metyl 3-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

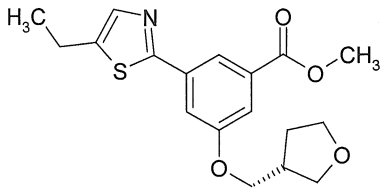


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 95 thành hợp chất trung gian 94, phản ứng của hợp chất trung gian 97 (4,11g, 13,0mmol) với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (8,28g, 32,6mmol) thu được 5,16g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,43 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,26 - 1,33 (m, 12 H) 1,61 - 1,74 (m, 1 H) 1,92 - 2,11 (m, 1 H) 2,56 - 2,75 (m, 1 H) 3,53 (dd, 1 H) 3,65 (d, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (d, 1 H) 4,00 (d, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,84 (d, 1 H).

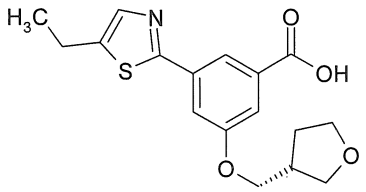
Hợp chất trung gian 4BJ: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 96 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-etyl-1,3-thiazol (583mg, 3,04mmol) thu được 493mg (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,38 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

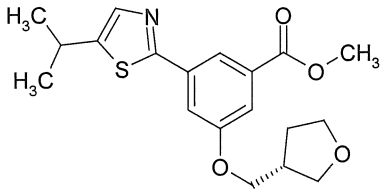
Hợp chất trung gian 5BJ: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BJ (490mg, độ tinh khiết 94%, 1,33mmol) thu được 448mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,15 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

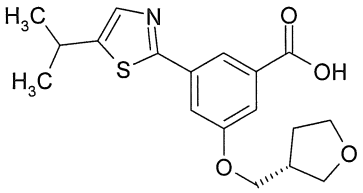
Hợp chất trung gian 4BK: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 96 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (626mg, 3,04mmol) thu được 445mg (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,46 phút, MS ES+ m/z = 362 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5BK: Axit 3-[5-(Propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic

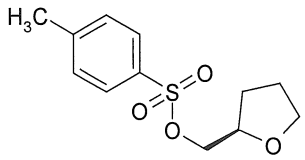


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BK (450mg, độ tinh khiết 94%,

1,17mmol) thu được 400mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,23 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

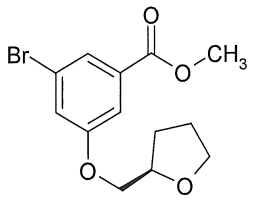
Hợp chất trung gian 6BB: (2R)-Tetrahydrofuran-2-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của (2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetanol (4,00g, 39,2mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (8,21g, 43,1mmol) thu được 10,1g hợp chất nêu ở đề mục này.

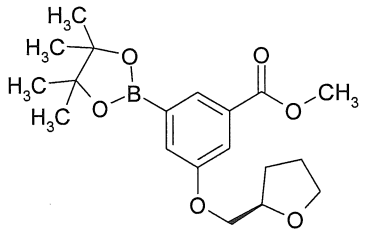
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,05 phút, MS ES+ m/z = 257 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 99: Metyl 3-bromo-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 1 và 6AZ thành hợp chất trung gian 95, phản ứng của hợp chất trung gian 1 (4,94g, 21,4mmol) với hợp chất trung gian 6BB (6,58g, 25,7mmol) thu được 6,26g (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 98: Metyl 3-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

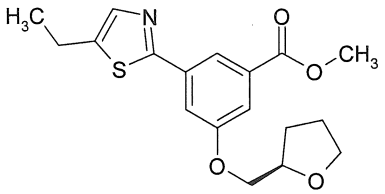


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 95 thành hợp chất trung gian 94, phản ứng của hợp chất trung gian 99 (6,26g, 19,9mmol) với 4,4,4',4',5,5,5',5'-

octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (12,6g, 49,7mmol) thu được 6,26g (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,23 - 1,39 (m, 12 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H).

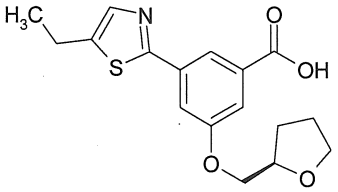
Hợp chất trung gian 4BL: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 98 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-etyl-1,3-thiazol (583mg, 3,04mmol) thu được 182mg (hiệu suất 19%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

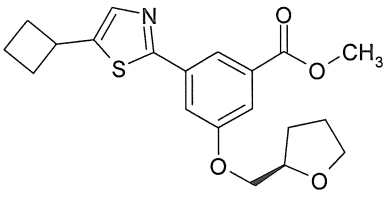
Hợp chất trung gian 5BL: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BL (188mg, độ tinh khiết 94%, 509μmol) thu được 185mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

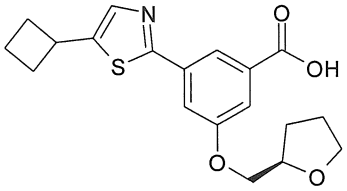
Hợp chất trung gian 4BM: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 98 (1,00g, 2,76mmol) với 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (527mg, 3,04mmol) thu được 329mg (hiệu suất 32%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,52 phút, MS ES+ m/z = 374 $(M+H)^+$.

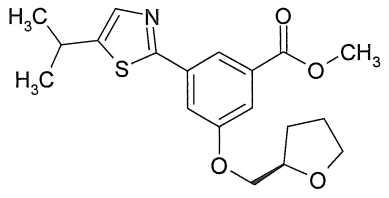
Hợp chất trung gian 5BM: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BM (329mg, độ tinh khiết 94%, 828µmol) thu được 316mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,30 phút, MS ES+ m/z = 360 $(M+H)^+$.

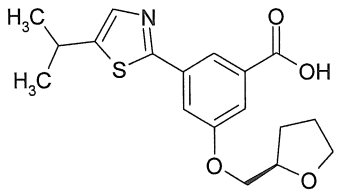
Hợp chất trung gian 4BN: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 98 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (626mg, 3,04mmol) thu được 386mg (hiệu suất 39%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,47 phút, MS ES+ m/z = 362 $(M+H)^+$.

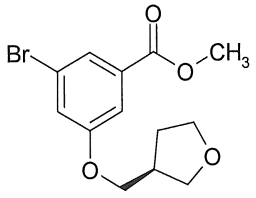
Hợp chất trung gian 5BN: Axit 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BN (386mg, độ tinh khiết 94%, 1,00mmol) thu được 401mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

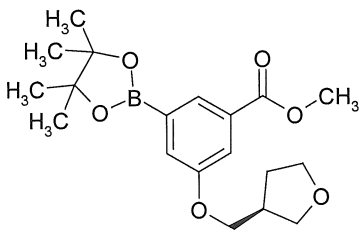
Hợp chất trung gian 101: Metyl 3-bromo-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 1 và 6AZ thành hợp chất trung gian 95, phản ứng của hợp chất trung gian 1 (4,85g, 21,0mmol) với hợp chất trung gian 17A (6,45g, 25,2mmol) thu được 7,47g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 315 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 100: Metyl 3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

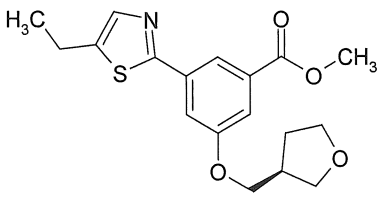


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 95 thành hợp chất trung gian 94, phản ứng của hợp chất trung gian 101 (7,47g, 23,7mmol) với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (15,0g, 59,3mmol) thu được 9,27g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,36 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,27 - 1,33 (m, 12 H) 1,63 - 1,78 (m, 1 H) 1,94 - 2,07 (m, 1 H) 2,56 - 2,72 (m, 1 H) 3,54 (dd, 1 H) 3,66 (d, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (dd, 2 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H).

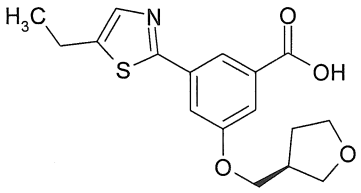
Hợp chất trung gian 4BO: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 100 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-etyl-1,3-thiazol (583mg, 3,04mmol) thu được 538mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,38 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

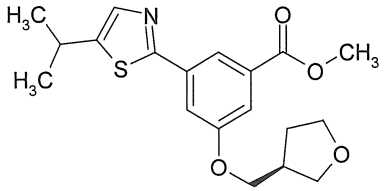
Hợp chất trung gian 5BO: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BO (538mg, độ tinh khiết 94%, 1,46mmol) thu được 525mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,15 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

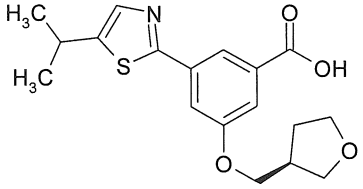
Hợp chất trung gian 4BP: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 100 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (626mg, 3,04mmol) thu được 570mg (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,46 phút, MS ES+ m/z = 362 $(M+H)^+$.

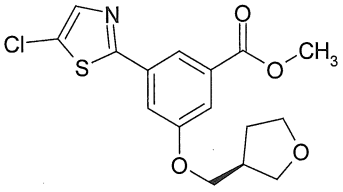
Hợp chất trung gian 5BP: Axit 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BP (570mg, độ tinh khiết 94%, 1,48mmol) thu được 534mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,22 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4BQ: Metyl 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoat

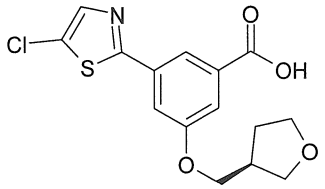


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 100 (100mg, 276µmol) với 2,5-diclo-1,3-thiazol (51,0mg, 331µmol) thu được 77,8mg (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,42 phút, MS ES+ m/z = 354 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,71 (d, 1 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (td, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,98 - 4,05 (m, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,96 - 8,06 (m, 2 H).

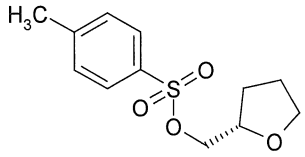
Hợp chất trung gian 5BQ: Axit 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BQ (347mg, 981µmol) thu được 329mg (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 340 $(M+H)^+$.

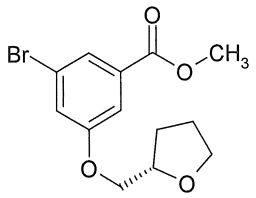
Hợp chất trung gian 6BC: (2S)-Tetrahydrofuran-2-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của (2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetanol (3,00g, 29,4mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (6,16g, 32,3mmol) thu được 6,22g (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 257 $(M+H)^+$.

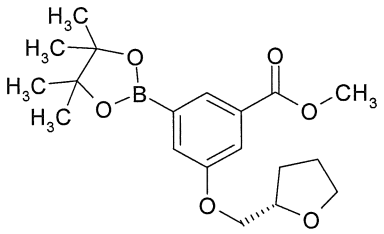
Hợp chất trung gian 103: Metyl 3-bromo-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 1 và 6AZ thành hợp chất trung gian 95, phản ứng của hợp chất trung gian 1 (4,94g, 21,4mmol) với hợp chất trung gian 6BC (6,58g, 25,7mmol) thu được 4,08g (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 315 $(M+H)^+$.

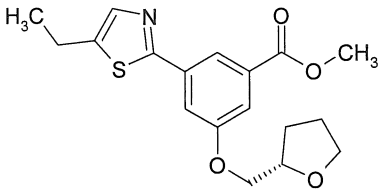
Hợp chất trung gian 102: Metyl 3-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 95 thành hợp chất trung gian 94, phản ứng của hợp chất trung gian 103 (4,08g, 12,9mmol) với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (8,22g, 32,4mmol) thu được 6,62g (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,40 phút, MS ES- m/z = 641 $(M-H)^-$.

Hợp chất trung gian 4BR: Metyl 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat

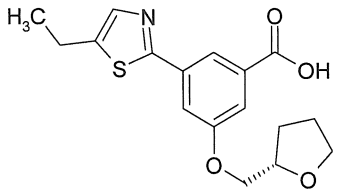


Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 102 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-etyl-1,3-

thiazol (583mg, 3,04mmol) thu được 480mg (hiệu suất 50%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,40 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

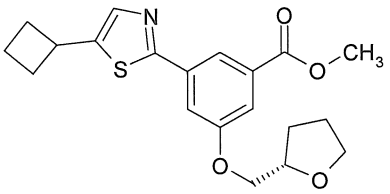
Hợp chất trung gian 5BR: Axit 3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BR (480mg, độ tinh khiết 94%, 1,30mmol) thu được 552mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,19 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

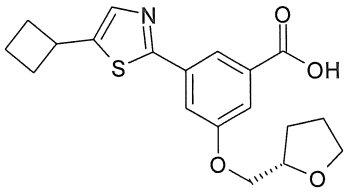
Hợp chất trung gian 4BS: Metyl 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 102 (1,00g, 2,76mmol) với 2-clo-5-xyclobutyl-1,3-thiazol (527mg, 3,04mmol) thu được 590mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,52 phút, MS ES+ m/z = 374 $(M+H)^+$.

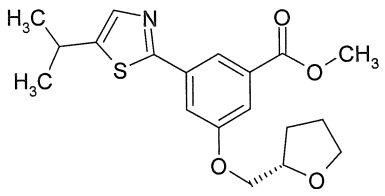
Hợp chất trung gian 5BS: Axit 3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BS (594mg, độ tinh khiết 94%, 1,50mmol) thu được 634mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 360 $(M+H)^+$.

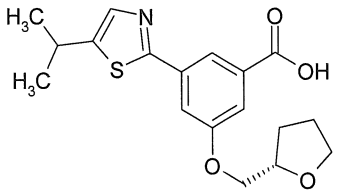
Hợp chất trung gian 4BT: Metyl 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoat



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 94 thành hợp chất trung gian 4BD, phản ứng của hợp chất trung gian 102 (1,00g, 2,76mmol) với 2-bromo-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol (626mg, 3,04mmol) thu được 485mg (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,47 phút, MS ES+ m/z = 362 $(M+H)^+$.

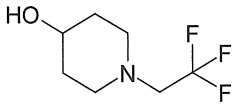
Hợp chất trung gian 5BT: Axit 3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BT (490mg, độ tinh khiết 94%, 1,27mmol) thu được 444mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

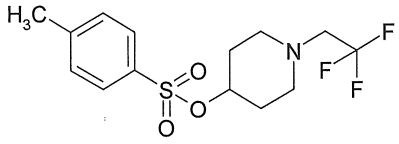
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 104: 1-(2,2,2-Trifloetyl)piperidin-4-ol



Hỗn hợp của 1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-on (2,40g, 13,2mmol), $NaBH_4$ (1,50g, 39,7mmol) trong MeOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào đó và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ gom lại được giảm đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,14g (hiệu suất 88%) hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

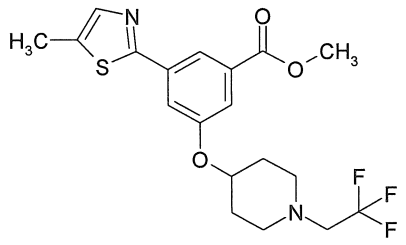
Hợp chất trung gian 6BD: 1-(2,2,2-Trifloetyl)piperidin-4-yl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 104 (2,14g, 11,7mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (2,45g, 12,9mmol) thu được 3,70g (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,70 (m, 2 H) 3,14 (q, J=10,31 Hz, 2 H) 4,52 (dt, 1 H) 7,47 (d, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H).

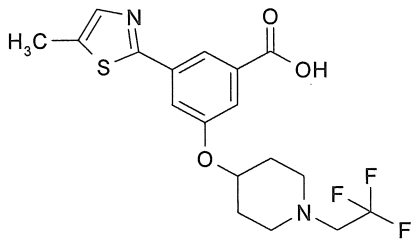
Hợp chất trung gian 4BU: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 3A với 6AY thành hợp chất trung gian 4AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 3 (1,89g, 7,59mmol) với hợp chất trung gian 6BD (3,7g, độ tinh khiết 90%, 9,87mmol) thu được 2,0g (hiệu suất 64%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,69 (d, 2 H) 1,93 (d, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,78 - 2,92 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,55 - 4,69 (m, 1 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,97 (t, 1 H).

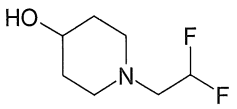
Hợp chất trung gian 5BU: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BU (2,0g, 4,83mmol) thu được 1,9g (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

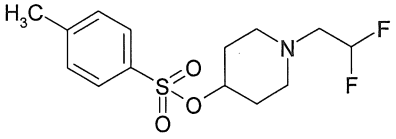
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,58 - 1,77 (m, 2 H) 1,95 (dd, 2 H) 2,57 - 2,69 (m, 2 H) 2,76 - 2,94 (m, 2 H) 3,20 (q, 2 H) 4,46 - 4,67 (m, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,95 (t, 1 H).

Hợp chất trung gian 105: 1-(2,2-Difloetyl)piperidin-4-ol



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 104, việc khử 1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-on (2,70g, 16,5mmol) thu được 2,20g (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

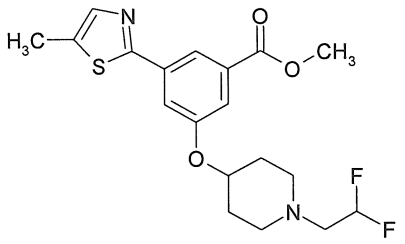
Hợp chất trung gian 6BE: 1-(2,2-Difloetyl)piperidin-4-yl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 105 (2,20g, 13,3mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (2,79g, 14,7mmol) thu được 4,80g hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,86 phút, MS ES+ m/z = 320 $(M+H)^+$.

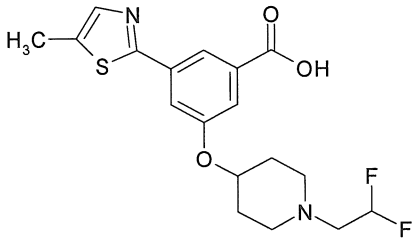
Hợp chất trung gian 4BV: Metyl 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 3A với 6AY thành hợp chất trung gian 4AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 3 (2,25g, 9,02mmol) với hợp chất trung gian 6BE (4,80g, độ tinh khiết 90%, 13,5mmol) thu được 2,1g (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,94 phút, MS ES+ m/z = 397 $(M+H)^+$.

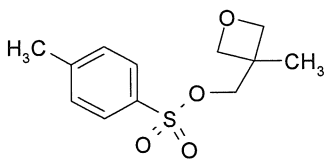
Hợp chất trung gian 5BV: Axit 3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BV (2,10g, 5,30mmol) thu được 600mg (hiệu suất 30%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,76 và 0,83 phút, MS ES+ m/z = 383 $(M+H)^+$.

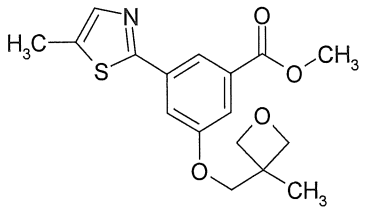
Hợp chất trung gian 6BF: (3-Metyloxetan-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của (3-metyloxetan-3-yl)metanol (630mg, 6,17mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,29g, 6,79mmol) thu được 1,20g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 - 1,23 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 4,15 - 4,20 (m, 2 H) 4,22 - 4,28 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H).

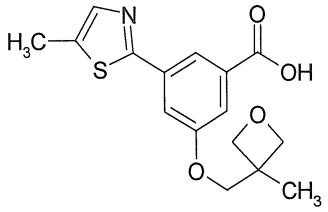
Hợp chất trung gian 4BW: Metyl 3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 3A với 6AY thành hợp chất trung gian 4AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 3 (200mg, 802µmol) với hợp chất trung gian 6BF (308mg, 1,20mmol) thu được 80,0mg (hiệu suất 30%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,24 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

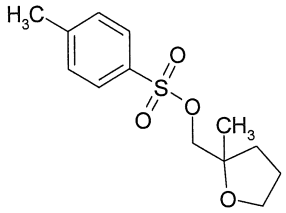
Hợp chất trung gian 5BW: Axit 3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BW (80,0mg, 240µmol) thu được 75,0mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,03 phút, MS ES+ m/z = 320 $(M+H)^+$.

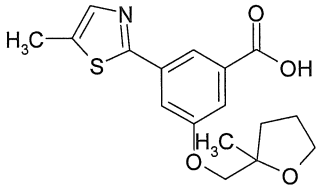
Hợp chất trung gian 6BG: (2-Metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của raxemic (2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metanol (944mg, 8,13mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,70g, 8,94mmol) thu được 1,68g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,99 - 1,12 (s, 3 H) 1,47 - 1,65 (m, 1 H) 1,66 - 1,89 (m, 3 H) 2,37 - 2,47 (s, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 2 H) 7,49 (d, 2 H) 7,72 - 7,96 (d, 2 H).

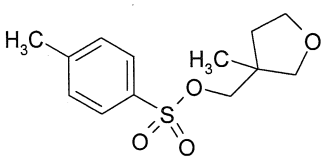
Hợp chất trung gian 5BX: Axit 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (400mg, 1,60mmol), hợp chất trung gian 6BG (650mg, 2,40mmol) và Cs_2CO_3 (783mg, 2,40mmol) trong DMF (12ml) được khuấy ở 90°C trong 3 ngày. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,34 hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

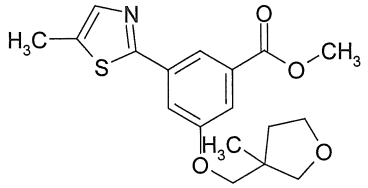
Hợp chất trung gian 6BH: (3-Metyltetrahydrofuran-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của raxemic (3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanol (1,00g, 8,61mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,81g, 9,47mmol) thu được 2,00g (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,93 - 1,05 (m, 3 H) 1,54 (ddd, 1 H) 1,69 (ddd, 1 H) 2,37 - 2,47 (m, 3 H) 3,22 (d1 H) 3,45 (d, 1 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,80 (d, 2 H).

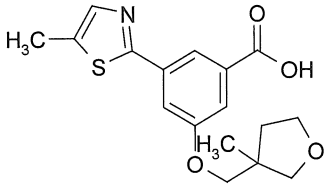
Hợp chất trung gian 4BY: Metyl 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 3A với 6AY thành hợp chất trung gian 4AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 3 (1,11g, 4,44mmol) với hợp chất trung gian 6BH (2,00g, độ tinh khiết 90%, 6,66mmol) thu được 1,10g (độ tinh khiết 75%, hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,37 phút, MS ES+ m/z = 348 $(M+H)^+$.

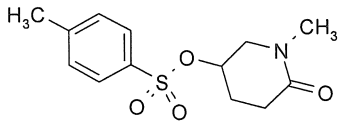
Hợp chất trung gian 5BY: Axit 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BY (1,10g, 3,17mmol) thu được 700mg (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,67 (ddd, 1 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,98 (t, 1 H).

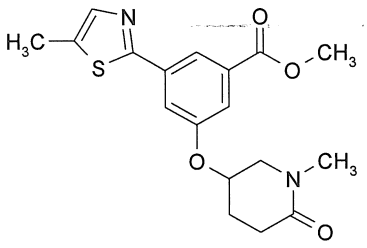
Hợp chất trung gian 4BI: 1-Metyl-6-oxopiperidin-3-yl 4-metylbenzensulfonat, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như việc tổng hợp hợp chất trung gian 6AZ, phản ứng của raxemic 5-hydroxy-1-metylpiperidin-2-on (800mg, 6,19mmol) với 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,33g, 6,81mmol) thu được 1,33g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,74 - 1,87 (m, 1 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 2,15 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,53 (dd, 1 H) 4,88 - 5,02 (m, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H).

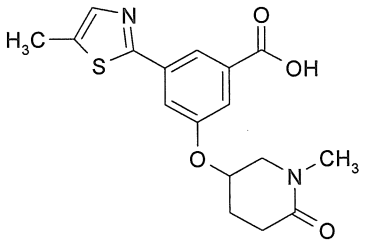
Hợp chất trung gian 4BZ: Metyl 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như phản ứng của các hợp chất trung gian 3A với 6AY thành hợp chất trung gian 4AZ, phản ứng của hợp chất trung gian 3 (702mg, 2,82mmol) với hợp chất trung gian 4BI (1,33g, độ tinh khiết 90%, 4,22mmol) thu được 350mg (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,06 (br. s., 2 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 3,41 - 3,46 (m, 1 H) 3,65 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,99 - 5,13 (m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

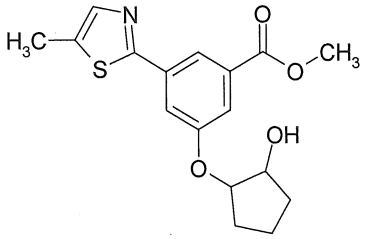
Hợp chất trung gian 5BZ: Axit 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4BZ (350mg, 971µmol) thu được 330mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,01 - 2,10 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,79 - 2,84 (m, 3 H) 3,39 - 3,45 (m, 2 H) 3,66 (dd, 1 H) 5,05 (m, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H).

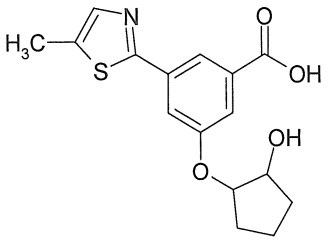
Hợp chất trung gian 4CA: Metyl 3-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể trans



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (360mg, 1,44mmol), 6-oxabixyclo[3,1,0]hexan (182mg, 2,17mmol), KOtBu (16,2mg, 144µmol) trong DMF (11ml) được khuấy ở 130°C trong 6 giờ. Bổ sung nước và DCM vào hỗn hợp này, và tách cách pha. Chiết lớp hữu cơ bằng DCM (3 lần). Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 800mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

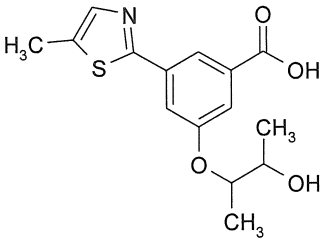
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,21 phút, MS ES+ m/z = 334 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5CA: Axit 3-[(2-hydroxyxyclopentyl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể trans



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4CA (500mg, 1,50mmol) thu được 380mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

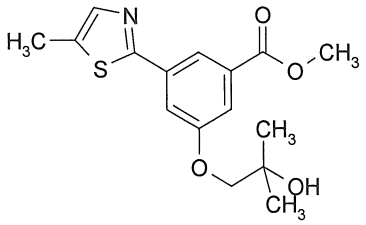
Hợp chất trung gian 5CB: Axit 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể trans



Hợp chất trung gian 3 (600mg, 2,4mmol) và cis-2,3-epoxybutan (840µl, 9,6mmol) trong THF (18,0ml) được xử lý với NaOH (14,4ml, 1,0M, 14,4mmol) và gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 72 giờ. Điều chỉnh độ pH đến bằng 5, chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,30g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

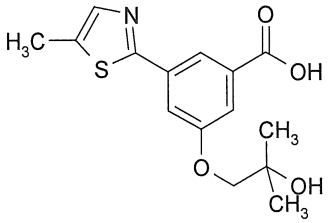
LCMS, phương pháp 1, rt: 0,97 phút, MS ES+ m/z = 308 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4CC: Metyl 3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



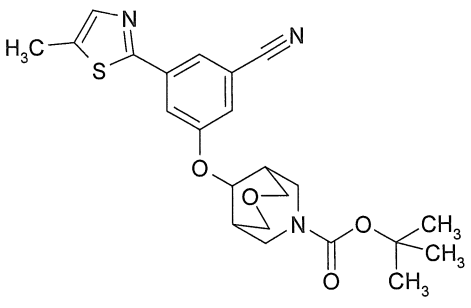
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (221mg, 887µmol), 2,2-dimetyloxiran (320mg, 4,43mmol) và K_2CO_3 (245mg, 1,77mmol) trong DMSO (17ml) được khuấy trong 3 giờ ở 130°C. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel) để thu được 230mg (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 5CC: Axit 3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Tương tự như việc chuyển hóa hợp chất trung gian 4BD thành hợp chất trung gian 5BD, phản ứng xà phòng hóa hợp chất trung gian 4CC (230mg, 716µmol) thu được 180mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

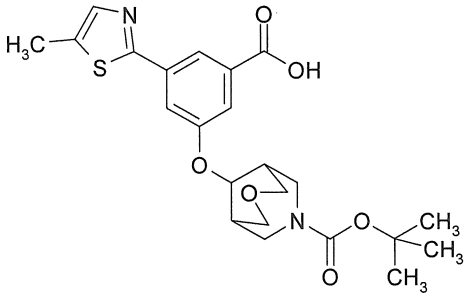
Hợp chất trung gian 106: Tert-butyl 9-[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylat, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể (syn/anti)



Bổ sung NaH (148mg, độ tinh khiết 60%, 3,70mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 9-hydroxy-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylat (hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể (syn/anti), 900mg, 3,70mmol) trong DMF (12ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất trung gian 26 vào đó (621mg, 2,85mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cẩn thận bổ sung nước vào, khuấy hỗn hợp trong 30 phút và chiết bằng EE. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 665mg (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,40 phút, MS ES+ m/z = 442 $(M+H)^+$.

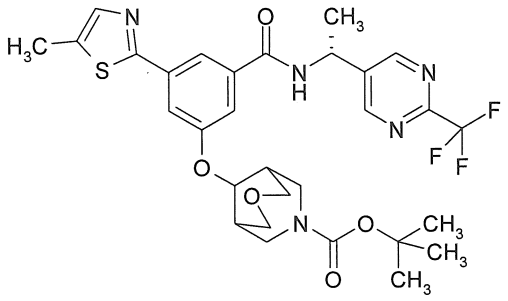
Hợp chất trung gian 107: Axit 3-{[7-(tert-butoxycarbonyl)-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể (syn/anti)



Bổ sung dung dịch natri hydroxit (7,6ml, 2,0M, 15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 106 (670mg, 1,52mmol) trong DMSO (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 3 giờ. Axit hóa hỗn hợp này bằng dung dịch nước HCl 2M và điều chỉnh độ pH đến bằng 5. Chiết dung dịch này bằng EE, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 808mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,23 phút, MS ES+ m/z = 461 $(M+H)^+$.

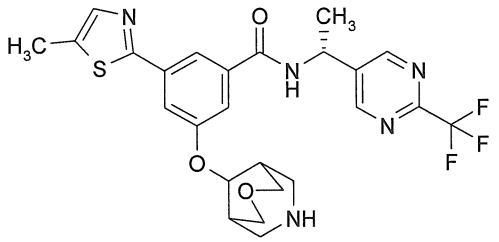
Hợp chất trung gian 108: Tert-butyl 9-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylat, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể (syn/anti)



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 107 (1,61g, 3,50mmol), hợp chất trung gian VI (1:1) (1,11g, 4,89mmol), HATU (3,19g, 8,39mmol) và DIPEA (3,0ml, 17mmol) trong DMF (160ml) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel) để thu được 1,35g (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,38 phút, MS ES+ m/z = 634 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 109: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, hỗn hợp của hai chất đồng phân lập thể (syn/anti)

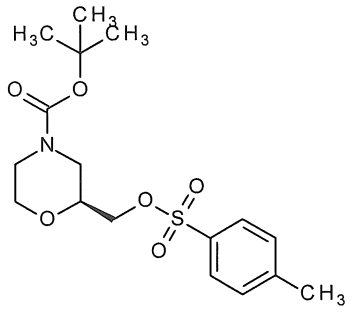


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 108 (1,32g, 2,08mmol) và TFA (3,2ml, 42mmol) trong DCM (110ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (818mg, hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,90 phút, MS ES+ m/z = 534 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,11 - 2,19 (m, 1 H) 2,20 - 2,30 (m, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 2 H) 3,54 - 3,67 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 2 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,18 - 5,37 (m, 1 H) 7,66 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 9,12 (d, 2 H) 9,17 - 9,28 (m, 1 H).

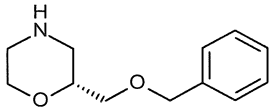
Hợp chất trung gian 6CD: tert-butyl (2S)-2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl) morpholin-4-carboxylat



Bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (6,6g, 34,5mmol) vào tert-butyl (2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat (5g, 23mmol), TEA (4,8ml, 34,5mmol) và trimetylamin hydroclorua (210mg, 2,2mmol) trong DCM (60ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (1,5ml, 13,8mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1M và nước. Làm khô phần chất hữu cơ (bằng natri sulfat), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 10,1g (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng, dầu này hóa rắn khi để yên.

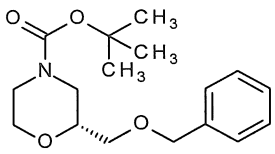
^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,38 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,55 – 2,71 (m, 1H), 2,71 – 2,89 (m, 1H), 3,24 – 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,59 – 3,84 (m, 3H), 3,92 – 4,14 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 110: (2R)-2-[(Benzyloxy)metyl]morpholin



Bổ sung từng phần 2-aminoetyl hydro sulfat (100g, 0,7mol) vào hỗn hợp được khuấy chứa (2R)-2-[(benzyloxy)metyl]oxiran (27,7g, 0,17mol) và NaOH (54,0g, 1,3mol) trong nước (130ml) và MeOH (50ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 2 giờ. Khi làm nguội, xử lý hỗn hợp này bằng phần NaOH bổ sung (40,5g, 1,0mol), sau đó là toluen (200ml) và khuấy ở 65°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp, pha loãng bằng toluen và nước. Tách lớp toluen và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 100ml). Cô các lớp hữu cơ gom lại để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 111: Tert-butyl (2R)-2-[(benzyloxy)metyl]morpholin-4-carboxylat

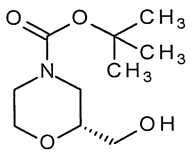


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 110 trong axeton (400ml) và nước (120ml) được làm lạnh đến 0°C và kali cacbonat (70g, 0,5mol) được bổ sung vào đó sau đó là bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (44g, 0,2mol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 giờ. Loại bỏ axeton trong điều kiện áp suất giảm và chiết dung dịch nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 25% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 340g silicagel) để thu được 19,8g (hiệu suất 38%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,39 – 7,27 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,03 – 3,73 (m, 3H), 3,69 – 3,34 (m, 4H), 3,05 – 2,86 (m, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt =1,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 252 $(M\text{-}tBu)^+$.

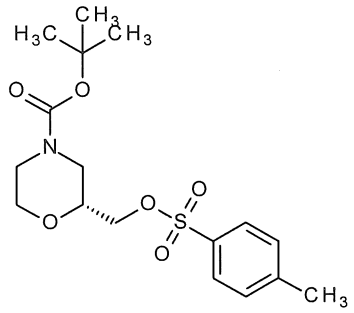
Hợp chất trung gian 112: Tert-butyl (2R)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat



Hợp chất trung gian 111 (19,8g, 64,4mmol) được khuấy trong khí quyển hydro với sự có mặt của 10% Pd/C (1,98g, 1,86mmol) trong 16 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc chân không và cô dịch lọc ở điều kiện áp suất giảm để thu được 13,98g (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt không màu, dầu này kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,98 – 3,75 (m, 3H), 3,73 – 3,41 (m, 4H), 3,03 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 1H), 2,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 6CE: Tert-butyl (2R)-2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl) morpholin-4-carboxylat

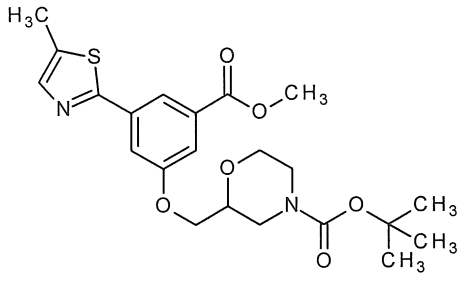


Hợp chất trung gian 112 (5,96g, 27,4mmol), trietylamin (5,74ml, 41,1mmol) và trimetylamin hydroclorua (262mg, 2,74mmol) được khuấy trong diclometan (62ml) sau đó 4-toluensulfonyl clorua (7,85g, 41,1mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau đó được xử lý bằng N,N-dimetyletan-1,2-diamin (1,81ml, 16,5mmol) để tiêu thụ 4-toluensulfonyl clorua không phản ứng. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1M (2 x 100ml) và nước (50ml). Làm khô phần chất hữu cơ (natri sulfat), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,4g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,02 (qd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,74 (m, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,28 phút, MS (ESIpos): m/z= 394 $(M+Na)^+$.

Hợp chất trung gian 4CF: Tert-butyl 2-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

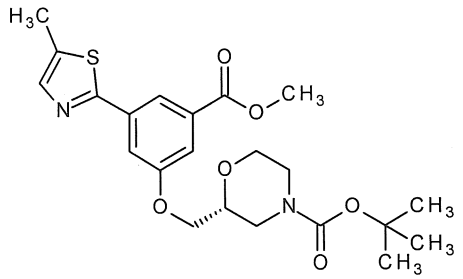


Hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,2mmol), tert-butyl 2-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]-oxy}metyl)morpholin-4-carboxylat (424,2mg, 1,14mmol) và xesi cacbonat (439,4mg, 1,32mmol) được khuấy trong axetonitril (5ml) ở 100°C trong ống được bịt kín trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và

lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 5 - 70% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 331,1mg (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 5H), 3,88 – 3,76 (m, 2H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,07 – 2,80 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 4CE: Tert-butyl (2R)-2-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

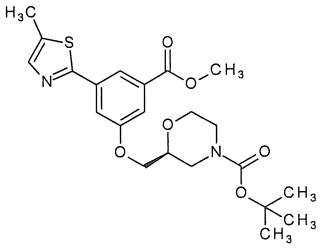
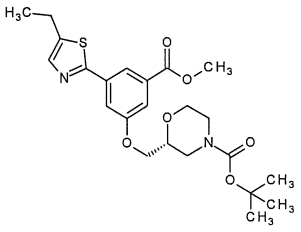


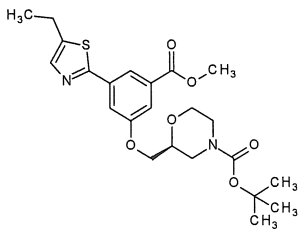
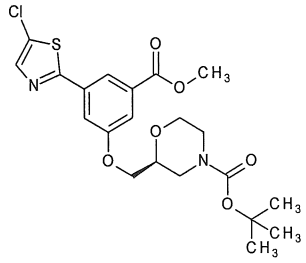
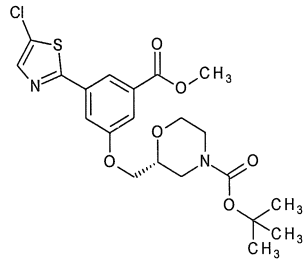
Hợp chất trung gian 3 (23,17g, 70,6mmol), hợp chất trung gian 6CE (28,9g, 77,7mmol) và xesi cacbonat (34,52g, 105,9mmol) được kết hợp trong axetonitril (300ml) và khuấy ở 100°C trong khí nitơ trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 50% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 340g KP-SiO_2) để thu được 27,22g (hiệu suất 69%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,18 – 3,78 (m, 11H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 449 $(M+H)^+$.

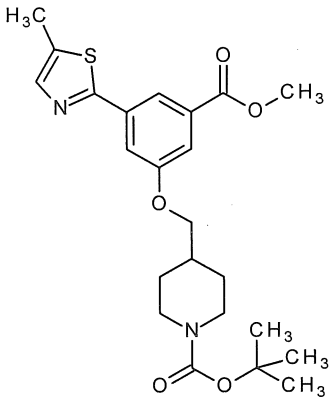
Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 4CE, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu phenol và tosylat tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
4CD		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (m, 3H), 3,95 – 3,75 (m, 6H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,08 – 2,80 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,36 phút, MS (ESIpos) m/z = 449 $(M+H)^+$.
4CH		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(metoxycarbonyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,72 – 3,02 (m, 4H), 3,38 – 3,56 (m, 1H), 3,61 – 3,80 (m, 2H), 3,80 – 4,02 (m, 5H), 4,07 – 4,29 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,68 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (t, J = 1,4 Hz, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,51 phút, MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
4CI		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(metoxycarbonyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,47 phút, MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.
4CJ		Tert-butyl (2S)-2-[[3-(5-clothiazol-2-yl)-5-metoxycarbonyl-phenoxy]metyl]morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,08 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 3H), 4,22 – 3,74 (m, 9H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,13 – 2,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,50 phút, MS (ESIpos): m/z = 491 $(M+Na)^+$.
4CK		Tert-butyl (2R)-2-[[3-(5-clothiazol-2-yl)-5-metoxycarbonyl-phenoxy]metyl	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 4,14 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 1H), 3,99 – 3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m,

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		]morpholin-4-carboxylat	1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,53 phút, MS (ESIpos): m/z = 491 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4CG: Tert-butyl 4-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}piperidin-1-carboxylat



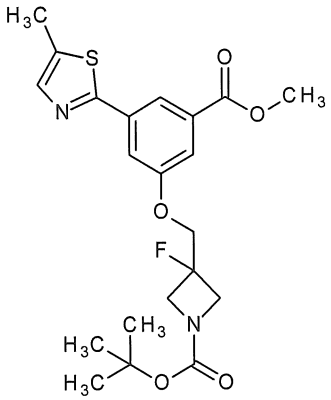
Hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,20mmol), 1-Boc-4-bromometylpiperidin (4,35mg, 1,56mmol) và xesi cacbonat (784mg, 2,04mmol) được kết hợp trong MeCN (5ml) và gia nhiệt đến 100°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5ml), lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 40% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 272,2mg (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,71 (m,

2H), 2,53 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,84 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 – 1,23 (m, 2H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,50 phút, MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$.

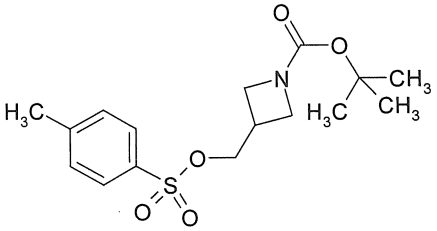
Hợp chất trung gian 4CL: Tert-butyl 3-flo-3-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}azetidin-1-carboxylat



Bổ sung từng giọt DIAD (472µl, 2,41mmol) vào dung dịch được khuấy ở 0°C chứa hợp chất trung gian 3 (300mg, 1,201mmol), tert-butyl 3-flo-3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (321mg, 1,56mmol) và triphenylphosphin (1,26g, 4,81mmol) trong THF khan (3ml). Sau 10 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Bổ sung thêm DIAD (200µl, 1,02mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung thêm DIAD (200µl, 1,02mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng gradien 0 – 100% EtOAc trong heptan trên cột KP-SiO_2 đã nhồi trước) để thu được 1,43g (hiệu suất 41%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. Vật chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp A) Rt =1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$.

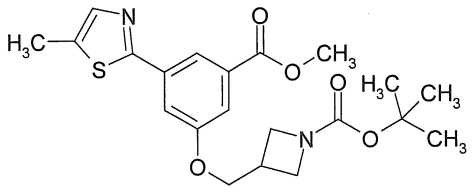
Hợp chất trung gian 6CV: Tert-butyl 3-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl)azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat (600mg, 3,20mmol), 4-metylbenzensulfonyl clorua (672mg, 3,52mmol), TEA (670µl, 4,8mmol), trimetylamoni hydroclorua (30,6mg, 320 µmol) trong DCM (3,2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 800mg (hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,34 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 3,46 (br. s., 2H), 3,74 - 3,91 (m, 2H), 4,16 (d, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,74 - 7,85 (m, 2H).

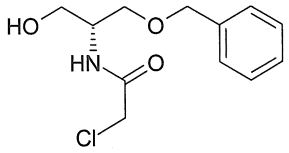
Hợp chất trung gian 4CV: Tert-butyl 3-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (389mg, 1,56mmol), hợp chất trung gian 6CV (389mg, 1,56mmol) và Cs_2CO_3 trong DMF (11ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó, và chiết lớp nước bằng DCM. Các phần chất hữu cơ gom lại được bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 300mg (hiệu suất 46%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,38 - 1,44 (m, 9H), 2,90 - 3,05 (m, 1H), 3,66 - 3,80 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,93 - 4,04 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 8,00 (t, 1H).

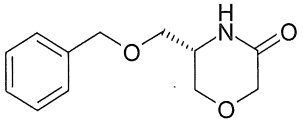
Hợp chất trung gian 149: N-[(2R)-1-(Benzyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl]-2-cloaxetamit



(2R)-2-Amino-3-(benzyloxy)propan-1-ol (5,00g, 27,6mmol) được hòa tan trong axetonitril (87ml) và MeOH (16ml) và TEA (4,6ml, 33mmol) được bổ sung vào đó. Làm lạnh hỗn hợp này đến -10°C và bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (2,4ml, 30mmol) trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp này trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien EtOAc/ hexan) để thu được 5,46g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 2,57 (br. s., 1 H) 3,51 - 3,71 (m, 3 H) 3,81 (dd, 1 H) 3,95 - 4,10 (m, 3 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 5 H).

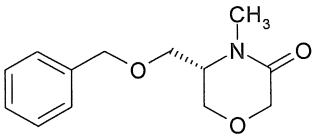
Hợp chất trung gian 150: (5S)-5-[(Benzyloxy)metyl]morpholin-3-on



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 149 (2,25g, 8,73mmol) trong 2-metylbutan-2-ol vào dung dịch chứa kali tert-butoxit (980mg, 8,73mmol) trong 2-metylbutan-2-ol trong hai giờ. Sau 12 giờ, bổ sung thêm 1 đương lượng kali tert-butoxit vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. Dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien EtOAc/ EtOH) để thu được 1,50g (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,56 (dd, 1 H) 3,63 (dd, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,87 (dd, 1 H) 4,16 (d, 2 H) 4,55 (d, 2 H) 6,33 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 5 H).

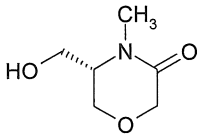
Hợp chất trung gian 151: (5S)-5-[(Benzyloxy)metyl]-4-metylmorpholin-3-on



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 150 (619mg, 2,8mmol) trong THF (25ml) vào huyền phù của NaH (134mg, 60%, 3,36mmol) trong THF (70ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng sau đó làm lạnh đến 0°C và bổ sung MeI (870µl, 14mmol) vào đó. Sau 15 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (50ml) vào đó ở 0°C và bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng cặn thu được bằng nước, chiết bằng EtOAc và làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$. Cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 650mg (hiệu suất 99%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,90 phút, MS ES+ m/z = 236 $(M+H)^+$.

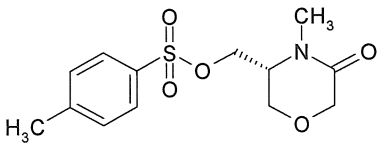
Hợp chất trung gian 152: (5S)-5-(Hydroxymetyl)-4-metylmorpholin-3-on



Hợp chất trung gian 151 (617mg, 2,62mmol) được hòa tan trong EtOH, $Pd(OH)_2$ (92mg, 20% trên cacbon, 131µmol) được bổ sung vào đó và khuấy trong 10 giờ trong khí quyển hydro. Bổ sung thêm $Pd(OH)_2$ (0,025 đương lượng) vào đó và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ trong khí quyển hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và rửa bằng EtOH. Cô pha hữu cơ đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 398mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, clorofom-d): [ppm] 1,96 (t, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,29 (td, 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 3 H) 4,08 - 4,28 (m, 3 H).

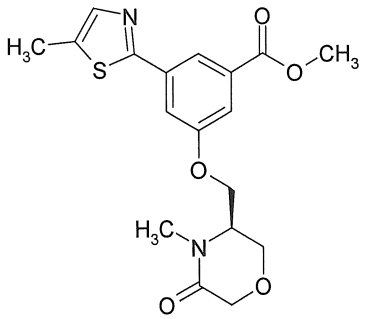
Hợp chất trung gian 6CX: [(3R)-4-Metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 152 (322mg, 2,22mmol), TEA (460µl, 3,3mmol) và trimetylamin hydroclorua trong DCM được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. 4-Metylbenzensulfonyl clorua (465mg, 2,44mmol) được bổ sung vào đó thành 3 phần và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng N,N-dimetyletylendiamin (290µl, 2,7mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước và hỗn hợp phản ứng và chiết pha nước bằng DCM. Cô pha hữu cơ đến khô để thu được 505mg (hiệu suất 68%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,43 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,75 (d, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,82 (d, 2 H).

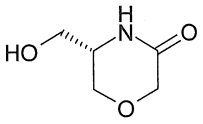
Hợp chất trung gian 4CX: Metyl 3-{[(3R)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (280mg, 1,12mmol), hợp chất trung gian 6CX (505mg, 1,69mmol) và Cs_2CO_3 (550mg, 1,69mmol) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó, và chiết lớp nước bằng DCM (ba lần). Các phần chất hữu cơ gom lại được bay hơi đến khô và tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 530mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,09 phút, MS ES+ m/z = 377 $(M+H)^+$.

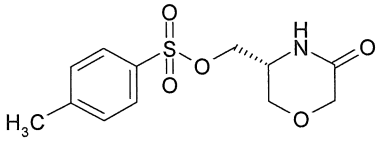
Hợp chất trung gian 153: (5S)-5-(Hydroxymetyl)morpholin-3-on



Hợp chất trung gian 150 (650mg, 2,94mmol) được hòa tan trong MeOH (53ml) và $Pd(OH)_2$ (103mg, 20% trên cacbon, 147 µmol) được bổ sung vào và khuấy trong 8 giờ trong khí quyển hydro. Hỗn hợp được lọc qua Celite®, rửa bằng EtOH và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 322mg (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 2,88 (br. s., 1 H) 3,59 - 3,79 (m, 4 H) 3,82 - 3,97 (m, 1 H) 4,06 - 4,25 (m, 2 H) 7,18 (br. s., 1 H).

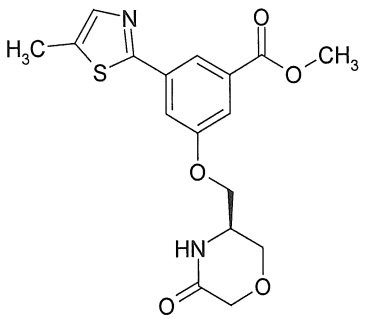
Hợp chất trung gian 6CY: [(3R)-5-Oxomorpholin-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 153 (322mg, 2,46mmol), TEA (510µl, 3,7mmol) và trimetylamin hydroclorua (23,5mg, 246µmol) trong DCM (7,2ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. 4-Metylbenzensulfonyl clorua (515mg, 2,70mmol) được bổ sung vào đó thành 3 phần và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (320µl, 2,9mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào hỗn hợp thô và chiết pha nước gom lại bằng DCM (ba lần). Cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 526mg (hiệu suất 42%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,83 phút, MS ES+ m/z = 286 $(M+H)^+$.

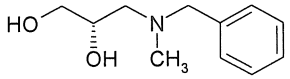
Hợp chất trung gian 4CY: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3R)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (306mg, 1,23mmol), hợp chất trung gian 6CY (526mg, 1,84mmol) và Cs_2CO_3 (601mg, 1,84mmol) trong DMF (120ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. DMF được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phân bố cặn thu được giữa nước và DCM. Chiết lớp nước bằng DCM (ba lần) và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) thu được 834mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,03 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

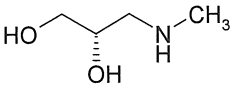
Hợp chất trung gian 154: (2S)-3-[Benzyl(metyl)amino]propan-1,2-diol



Dung dịch chứa (2R)-oxiran-2-ylmetanol (4,71g, 63,6mmol) và N-metyl-1-phenylmetanamin (7,9ml, 61mmol) trong MeOH (350ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 12,6g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,83 phút, MS ES+ m/z = 196 $(M+H)^+$.

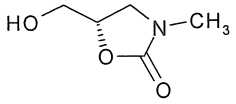
Hợp chất trung gian 155: (2S)-3-(Metylamino)propan-1,2-diol



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 154 (12,6g, 64,5mmol) và paladi trên cacbon (4,12g, 5%, 1,94mmol) trong MeOH (78ml) được hydro hóa ở áp suất 5bar trong 18 giờ ở 23°C. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng MeOH và bay hơi dịch lọc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6,07g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 2,45 (s, 3 H) 2,63 - 2,70 (m, 1 H) 2,71 - 2,77 (m, 1 H) 2,89 - 2,98 (m, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,79 (ddt, 1 H).

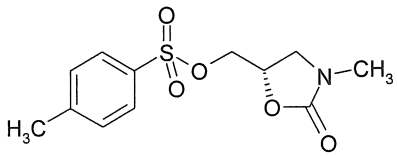
Hợp chất trung gian 156: (5S)-5-(Hydroxymetyl)-3-metyl-1,3-oxazolidin-2-on



Bổ sung kali tert-butoxit (173mg, 1,55mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 155 (3,25g, 30,9mmol) và dietyl cacbonat (22ml, 190mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 14 giờ ở 100°C và bay hơi đến khô để thu được 1,44g (hiệu suất 31%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,72 (s, 3 H) 3,27 (dd, 1 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,53 (t, 2 H) 4,46 (ddd, 1 H) 5,09 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 6CZ: [(5S)-3-Metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

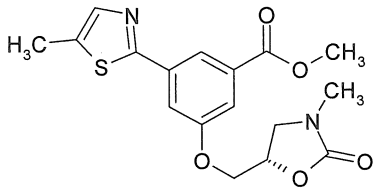


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 156 (2,24g, 17,1mmol), TEA (3,6ml, 26mmol) và trimetylamin hydroclorua (163mg, 1,71mmol) trong DCM (50ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút sau đó được xử lý bằng 4-metylbenzensulfonyl clorua dưới dạng bổ sung thành 3 phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (2,2ml, 20mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó, chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 4,67g (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 2,47 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,44 (dd, 1 H) 3,65 (t, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 4,61 - 4,73 (m, 1 H) 7,38 (d, 2 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H).

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp G: thời gian lưu: 5,04 phút (78,4%) và 5,48 phút (21,6%), trị số ee: 56,8%.

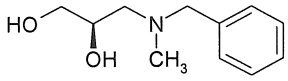
Hợp chất trung gian 4CZ: Metyl 3-{[(5S)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (582mg, 2,34mmol), hợp chất trung gian 6CZ (1,00g, 3,50mmol) và Cs_2CO_3 (1,14g, 3,50mmol) trong DMF (17ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 844mg (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,07 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

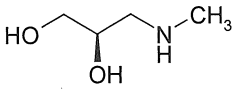
Hợp chất trung gian 157: (2R)-3-[Benzyl(metyl)amino]propan-1,2-diol



Dung dịch chứa (2S)-oxiran-2-ylmetanol (3,77g, 50,9mmol) và N-metyl-1-phenylmetanamin (6,3ml, 49mmol) trong MeOH (280ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 9,72g (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,86 phút, MS ES+ m/z = 196 $(M+H)^+$.

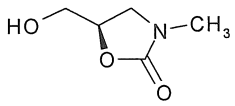
Hợp chất trung gian 158: (2R)-3-(Metylamino)propan-1,2-diol



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 157 (9,72g, 49,8mmol) và paladi trên cacbon ((3,18g, 5%, 1,49mmol) trong MeOH (60ml) được hydro hóa ở áp suất 5bar trong 18 giờ ở 23°C. Lọc hỗn hợp, rửa bằng MeOH và bay hơi dịch lọc đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5,35g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 2,43 - 2,47 (m, 3 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 1 H) 2,91 (br. s., 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,83 (m, 1 H).

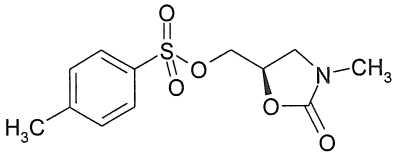
Hợp chất trung gian 159: (5R)-5-(Hydroxymetyl)-3-metyl-1,3-oxazolidin-2-on



Bổ sung kali tert-butoxit (138mg, 1,23mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 158 (2,58g, 24,5mmol) trong dietyl cacbonat (18ml, 150mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 24 giờ ở 100°C và bay hơi đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 861mg (hiệu suất 27%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,72 (s, 3 H) 3,27 (dd, 1 H) 3,47 (dd, 1 H) 3,49 - 3,58 (m, 2 H) 4,40 - 4,51 (m, 1 H) 5,10 (t, 1 H).

Hợp chất trung gian 6DA: [(5R)-3-Metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

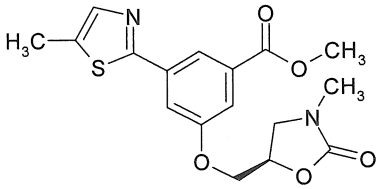


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 159 (2,74g, 20,9mmol), TEA (4,4ml, 31mmol) và trimetylamin hydroclorua (200mg, 2,09mmol) trong DCM (61ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (4,38g, 23,0mmol) vào đó thành 3 phần và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (2,7ml, 25mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó, chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 5,97g (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,66 - 2,73 (m, 3 H) 3,17 (dd, 1 H) 3,57 (t, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,18 - 4,25 (m, 1 H) 4,69 (dt, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H).

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp G: thời gian lưu: 5,46 phút (88,0%) và 5,05 phút (12,0%), trị số ee: 76,0%.

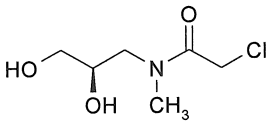
Hợp chất trung gian 4DA: Metyl 3-{[(5R)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 6DA (582mg, 2,34mmol), hợp chất trung gian 3 (1,00g, 3,50mmol) và Cs_2CO_3 (1,14g, 3,50mmol) trong DMF (17ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó và chiết lớp nước bằng DCM (ba lần). Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc / hexan) để thu được 609mg (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,79 (s, 3 H) 3,33 (s, 2 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,82 - 4,93 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,66 (q, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

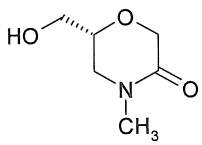
Hợp chất trung gian 160: 2-Clo-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-N-metylaxetamit



Bổ sung TEA (4,5ml, 32mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 158 (2,80g, 26,6mmol) trong axetonitril (84ml) và bổ sung MeOH (16ml) vào đó và làm lạnh hỗn hợp này đến -10°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (2,3ml, 29mmol) trong axetonitril vào đó và khuấy hỗn hợp này trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cất loại dung môi phản ứng để thu được 4,53g (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,45 phút, MS ES+ m/z = 183 $(M+H)^+$.

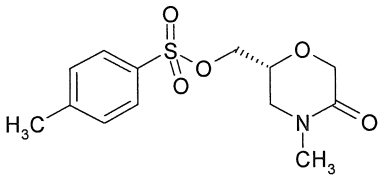
Hợp chất trung gian 161: (6R)-6-(Hydroxymetyl)-4-metylmorpholin-3-on



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 160 (4,53g, 24,9mmol) trong 2-metylbutan-2-ol vào dung dịch chứa kali tert-butoxit (5,60g, 49,9mmol) trong 2-metylbutan-2-ol trong hai giờ. Sau 4 giờ, sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien EtOAc/ EtOH) để thu được 4,63g hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,85 (s, 3 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,37 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (dq, 1 H) 4,01 - 4,06 (m, 2 H) 4,91 (t, 1 H).

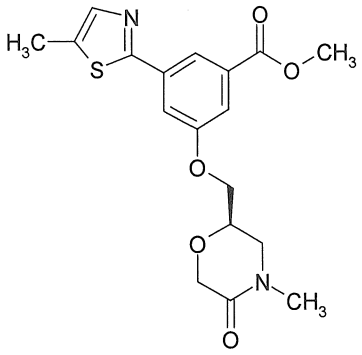
Hợp chất trung gian 6DB: [(2R)-4-Metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 161 (4,63g, 31,9mmol), TEA (6,7ml, 48mmol) và trimetylamin hydroclorua (305mg, 3,19mmol) trong DCM (94ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (6,69g, 35,1mmol) vào đó thành ba phần. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (4,2ml, 38mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó, chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô lớp hữu cơ đến khô để thu được 3,43g (hiệu suất 36%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,90 phút, MS ES+ m/z = 300 $(M+H)^+$.

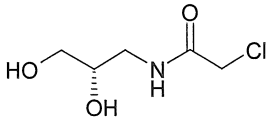
Hợp chất trung gian 4DB: Metyl 3-{[(2R)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (1,90g, 7,64mmol), hợp chất trung gian 6DB (3,43g, 11,5mmol), và Cs_2CO_3 (3,73g, 11,5mmol) trong DMF (56ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,76g (hiệu suất 96%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

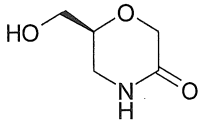
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 377 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 162: 2-Clo-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]axetamit



(2S)-3-Aminopropan-1,2-diol (5,00g, 54,9mmol) được hòa tan trong axetonitril (170ml) và MeOH (32ml) và bổ sung TEA (9,2ml, 66mmol) vào đó. Làm lạnh hỗn hợp này đến -10°C và bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (4,8ml, 60mmol) trong axetonitril, và khuấy hỗn hợp này trong 21 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cất loại dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cặn còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan/ MeOH) để thu được 10,5g hợp chất nêu ở đề mục này.

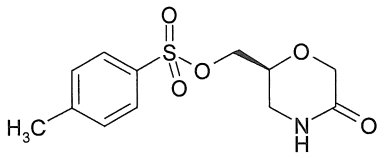
Hợp chất trung gian 163: (6S)-6-(Hydroxymetyl)morpholin-3-on



Hòa tan kali tert-butoxit (14,0g, 125mmol) trong 2-metylbutan-2-ol. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 162 trong 2-metylbutan-2-ol vào đó trong hai giờ và khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cất loại dung

môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 7,46g (hiệu suất 27%).

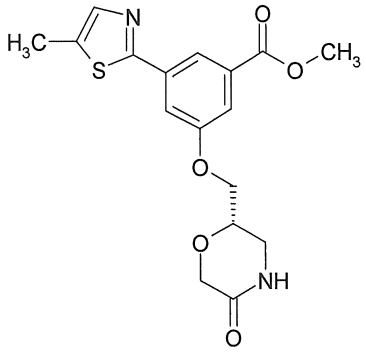
Hợp chất trung gian 6DC: [(2S)-5-Oxomorpholin-2-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 163 (7,46g, 56,9mmol), TEA (12ml, 85mmol) và trimetylamin hydroclorua (544mg, 5,69mmol) trong DCM được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (11,9g, 62,6mmol) vào đó thành 3 phần. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (7,5ml, 68mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó, chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô lớp hữu cơ đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5,23g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,86 phút, MS ES+ m/z = 286 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 4DC: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}benzoat

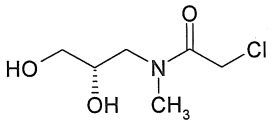


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (3,05g, 12,2mmol), hợp chất trung gian 6DC (5,23g, 18,3mmol), và Cs_2CO_3 (5,97g, 18,3mmol) trong DMF (89ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF và bổ sung DCM và nước vào đó. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (ba lần), bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột

silicagel (gradien EtOAc/ EtOH) để thu được 2,14g (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở đề mục này.

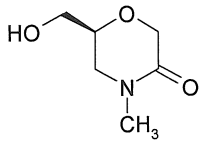
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,00 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 164: 2-Clo-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-N-metylaxetamit



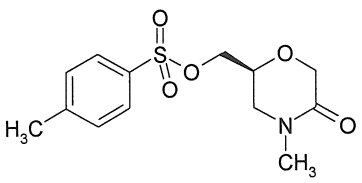
Hòa tan hợp chất trung gian 155 trong axetonitril (84ml) và MeOH (16ml) và bổ sung TEA (4,5ml, 32mmol) vào đó và làm lạnh hỗn hợp này đến -10°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (2,3ml, 29mmol) trong axetonitril vào đó và khuấy hỗn hợp này trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 8,64g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 165: (6S)-6-(Hydroxymetyl)-4-metylmorpholin-3-on



Hòa tan kali tert-butoxit (8,01g, 71,4mmol) trong 2-metylbutan-2-ol. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 164 trong 2-metylbutan-2-ol vào đó trong hai giờ. Khuấy hỗn hợp này qua đêm và sau đó cất loại dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3,63g (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 6DD: [(2S)-4-Metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

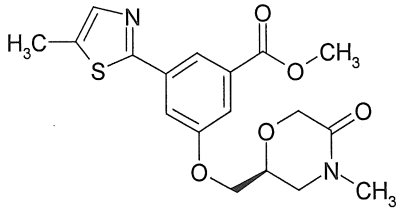


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 165 (4,00g, 27,6mmol), TEA (5,8ml, 41mmol) và trimetylamin hydroclorua (263mg, 2,76mmol) trong DCM (81ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (5,78g,

30,3mmol) vào đó thành 3 phần. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (3,6ml, 33mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào đó, và chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ MeOH) để thu được 2,55g (hiệu suất 31%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,90 phút, MS ES+ m/z = 300 $(M+H)^+$.

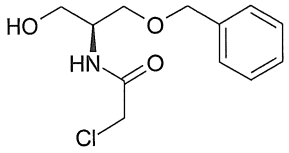
Hợp chất trung gian 4DD: Metyl 3-{[(2S)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (1,42g, 5,68mmol), hợp chất trung gian 6DD (2,55g, 8,52mmol), và Cs_2CO_3 (2,78g, 8,52mmol) trong DMF (41ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cất loại DMF trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 1,57g (hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 377 $(M+H)^+$.

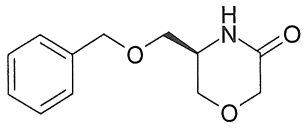
Hợp chất trung gian 166: N-[(2S)-1-(Benzyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl]-2-cloaxetamit



Hòa tan (2S)-2-amino-3-(benzyloxy)propan-1-ol (5,00g, 27,6mmol) trong axetonitril (87ml), MeOH (16ml) và bổ sung TEA (4,6ml, 33mmol) vào đó. Làm lạnh hỗn hợp này đến -10°C và bổ sung từng giọt dung dịch chứa cloaxetyl clorua (2,4ml, 30mmol) trong axetonitril vào đó. Khuấy hỗn hợp này trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cất loại dung môi phản ứng để thu được 10,91g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,83 phút, MS ES+ m/z = 258 $(M+H)^+$.

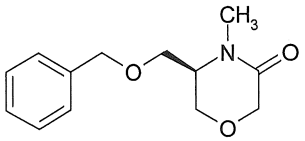
Hợp chất trung gian 167: (5R)-5-[(Benzyloxy)metyl]morpholin-3-on



Hòa tan kali tert-butoxit (3,96g, 35,3mmol) trong 2-metylbutan-2-ol. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 166 (5,68g, 17,6mmol) trong 2-metylbutan-2-ol (tổng cộng 160ml) vào đó trong hai giờ và khuấy hỗn hợp này cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cất loại dung môi phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng silicagel phương pháp sắc ký cột (gradien EtOAc/ EtOH) để thu được 3,57g (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,56 (dd, 1 H) 3,63 (dd, 1 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 3,87 (dd, 1 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 4,49 - 4,60 (m, 2 H) 6,39 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,43 (m, 5 H).

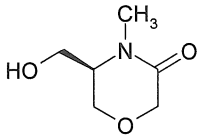
Hợp chất trung gian 168: (5R)-5-[(Benzyloxy)metyl]-4-metylmorpholin-3-on



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 167 (2,00g, 9,04mmol) trong THF (25ml) vào huyền phù chứa NaH (434mg, độ tinh khiết 60%, 10,8mmol) trong THF (70ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung MeI (2,8ml, 45mmol) ở 0°C vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (50ml) vào đó ở 0°C, và cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng cặn thu được bằng nước và chiết bằng EtOAc (ba lần). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$ và cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,78g (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này.

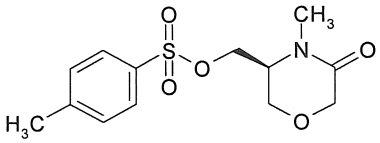
^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,03 (s, 3 H) 3,40 (ddd, 1 H) 3,62 - 3,81 (m, 3 H) 4,03 - 4,24 (m, 3 H) 4,51 - 4,61 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 5 H).

Hợp chất trung gian 169: (5R)-5-(Hydroxymetyl)-4-metylmorpholin-3-on



Hòa tan hợp chất trung gian 168 (1,78g, 7,57mmol) trong MeOH (140ml), bổ sung $Pd(OH)_2$ (266mg, 20% trên cacbon, 378µmol) vào đó và khuấy hỗn hợp này trong 10 giờ trong khí quyển hydro. Bổ sung 0,0025 đương lượng chất xúc tác khác vào đó và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ nữa trong khí quyển hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và rửa bằng EtOH và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,12g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

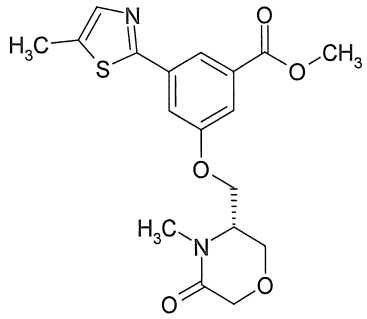
Hợp chất trung gian 6DE: [(3S)-4-Metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 169, TEA (1,6ml, 12mmol) và trimetylamin hydroclorua (73,7mg, 772µmol) trong DCM (23ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,62g, 8,49mmol) vào đó thành 3 phần. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (1,0ml, 9,3mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào hỗn hợp này và tách các pha. Chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 917mg (hiệu suất 40%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,89 phút, MS ES+ m/z = 300 $(M+H)^+$.

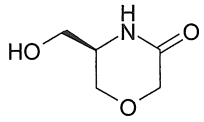
Hợp chất trung gian 4DE: Metyl 3-{[(3S)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (312mg, 1,25mmol), hợp chất trung gian 6DE (450mg, 1,50mmol) và Cs_2CO_3 (612mg, 1,88mmol) trong DMF (6,3ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cất loại DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (ba lần) và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 294mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

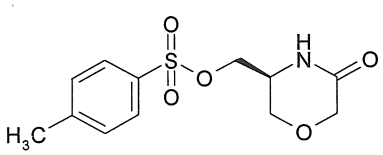
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 3,00 (s, 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 4,01 (d, 1 H) 4,08 (d, 2 H) 4,29 (d, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,02 (t, 1 H).

Hợp chất trung gian 170: (5R)-5-(Hydroxymetyl)morpholin-3-on



Hòa tan hợp chất trung gian 167 trong MeOH (120ml), $Pd(OH)_2$ (244mg, 20% trên cacbon, 348µmol) và khuấy trong 10 giờ trong khí quyển hydro. Bổ sung thêm 0,025 đương lượng chất xúc tác vào đó và khuấy hỗn hợp này thêm 3 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và rửa bằng EtOH. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,16g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

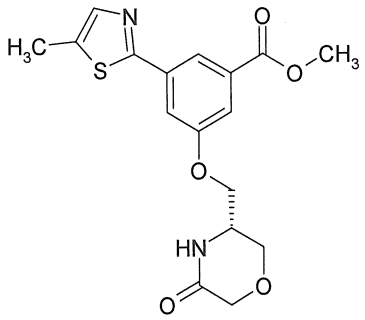
Hợp chất trung gian 6DF: [(3S)-5-Oxomorpholin-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 170 (1,16g, 8,85mmol), TEA (1,8ml, 13mmol) và trimetylamin hydroclorua (84,5mg, 885µmol) trong DCM (26ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,86g, 9,73mmol) vào đó thành 3 phần. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (1,2ml, 11mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào hỗn hợp này, tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (ba lần). Cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien hexan/ EtOAc/ MeOH) để thu được 1,06g (hiệu suất 42%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,83 phút, MS ES+ m/z = 286 $(M+H)^+$.

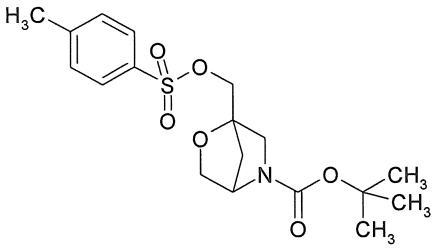
Hợp chất trung gian 4DF: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}benzoat



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (364mg, 1,46mmol), hợp chất trung gian 6DF (500mg, 1,75mmol) và Cs_2CO_3 (714mg, 2,19mmol) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (ba lần) và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien hexan/ EtOAc/ MeOH) để thu được 349mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 3,76 (d, 1 H) 3,84 - 3,88 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,08 (dd, 1 H) 4,20 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,30 (d, 1 H).

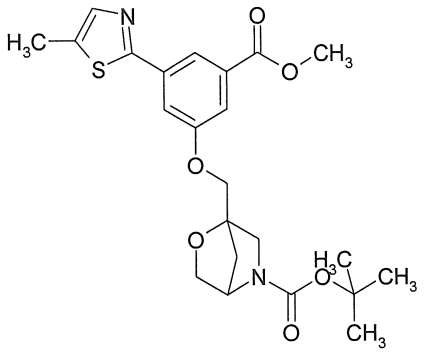
Hợp chất trung gian 6DJ: tert-Butyl 1-({[(4-metylphenyl)sulfonyl]oxy}metyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hỗn hợp của tert-butyl 1-(hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat (1,00g, 4,36mmol), TEA (910 µL, 6,5mmol) và trimetylamin hydroclorua (41,7mg, 436µmol) trong DCM (13ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzensulfonyl clorua (915mg, 4,80mmol) vào đó thành 3 phần và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng N,N-dimetyletylendiamin (570µl, 5,2mmol) để tiêu thụ 4-metylbenzensulfonyl clorua không phản ứng. Bổ sung nước vào hỗn hợp này, chiết pha nước bằng DCM (ba lần) và cô các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng silicagel phương pháp sắc ký cột (gradien hexan/ EtOAc/ MeOH) để thu được 1,41g (hiệu suất 84%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,38 (d, 9 H) 1,63 - 1,82 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,04 - 3,24 (m, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 4,37 (d, 3 H) 7,49 (d, 2 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H).

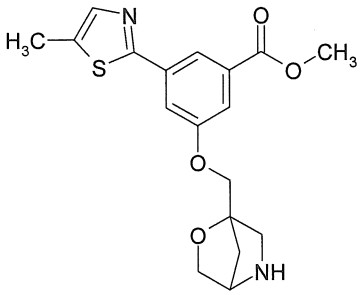
Hợp chất trung gian 4DG: tert-Butyl 1-{[3-(metoxycarbonyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 3 (450mg, 1,81mmol), hợp chất trung gian 6DJ, Cs_2CO_3 (882mg, 2,71mmol) và DMF (10ml) được khuấy ở 90°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan cặn thu được trong nước và DCM và tách các pha. Chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien hexan/ EtOAc) để thu được 635mg (hiệu suất 69%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,35 - 1,47 (m, 9 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 3,35 - 3,48 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,34 - 4,57 (m, 3 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 8,01 (t, 1 H).

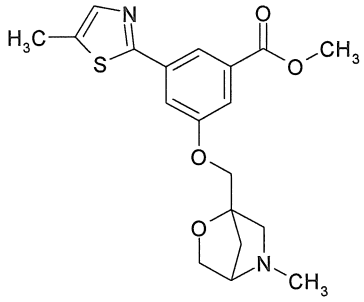
Hợp chất trung gian 171: Metyl 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-ylmetoxy)benzoat, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DG, TFA (4,4ml, 57mmol) và DCM (44ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 530mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,02 (m, 1 H) 2,12 (m, 1 H) 3,35 (t, 2 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 3,97 - 4,18 (m, 2 H) 4,45 (br. s., 1 H) 4,50 - 4,67 (m, 2 H) 7,56 (dd, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

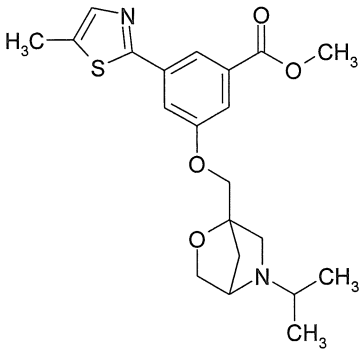
Hợp chất trung gian 173: Metyl 3-[(5-metyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 171 (257mg, 712µmol), formaldehyt (530µl, 37%, 7,1mmol), axit axetic (410µl, 100%, 7,1mmol) và 1,2-dicloetan (6,1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó cẩn thận bổ sung natri triaxetoxyborohydrua vào đó (3,0ml, 2,1mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm lượng formaldehyt, axit axetic và natri triaxetoxyborohydrua vào để khiến cho phản ứng hoàn toàn. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa vào đó và chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (gradien hexan/ EtOAc) để thu được 100mg (hiệu suất 38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,68 - 1,75 (m, 1 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,90 - 2,97 (m, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,96 - 4,01 (m, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,66 (d, 2 H) 8,01 (s, 1 H).

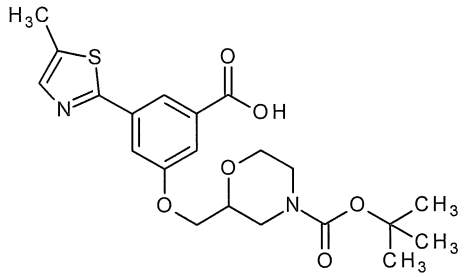
Hợp chất trung gian 174: Metyl 3-[(5-isopropyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Hợp chất trung gian 174 (150mg, 54%) được tổng hợp từ hợp chất trung gian 171 (250mg, 694µmol) và axeton (200µl, 2,8mmol) theo cách tương tự với việc chuyển hóa hợp chất trung gian 171 thành hợp chất trung gian 173.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,96 - 1,07 (m, 6 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 2,61 - 2,77 (m, 1 H) 3,05 - 3,20 (m, 1 H) 3,60 - 3,75 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,99 (d, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 2 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H).

Hợp chất trung gian 5CF: Axit 3-{[4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh

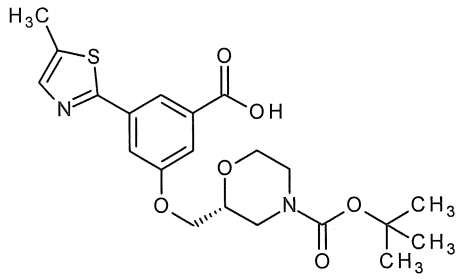


Hợp chất trung gian 4CF (331mg, 0,59mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và THF (5ml). LiOH 1M (2ml) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô và cho cặn thu được vào trong nước (5ml) và rửa bằng EtOAc (5ml). Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng DCM (2 x 5ml) và IPA/$CHCl_3$ 1:1 (2 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong MeCN/nước và sấy thăng hoa để thu được 231,2mg (hiệu suất 85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d): δ [ppm] 7,99 (s, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,00 – 2,79 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5CE: Axit 3-{[(2R)-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

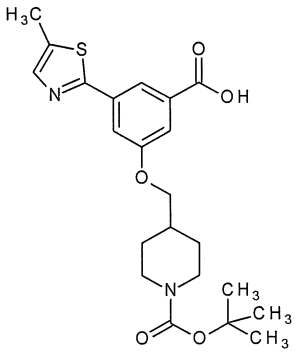
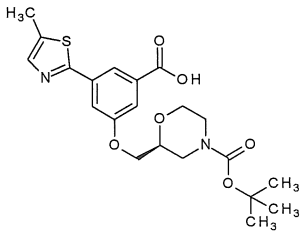
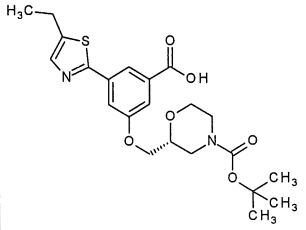


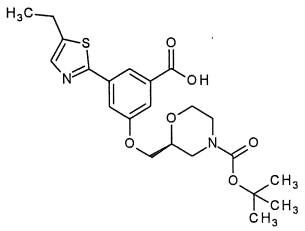
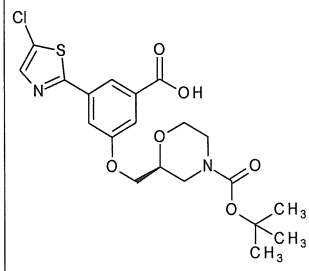
Hòa tan hợp chất trung gian 4CE (27,2g, 48,6mmol) trong THF (200ml). Bổ sung dung dịch LiOH 1M (100ml, 100mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung thêm THF (50ml), LiOH 1M (50ml, 50mmol) và metanol (20ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH/THF và rửa lớp nước bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl đặc và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Các phần chất hữu cơ trong DCM và EtOAc được làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 28,21g (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt màu vàng.

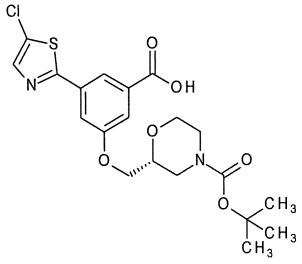
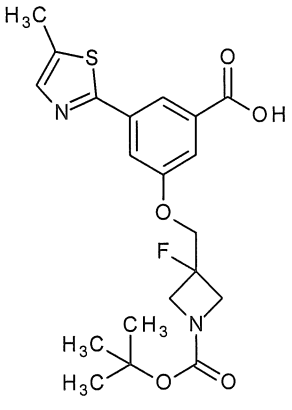
^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,27 – 3,48 (m, 7H), 3,11 – 2,77 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$.

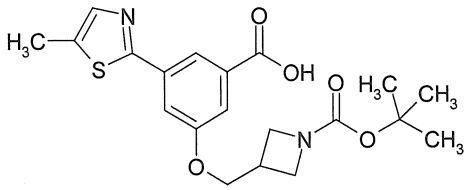
Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 5CF, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu este tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
5CG		Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,22 (t, J=1,3, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,63 (dd, J=2,4, 1,3, 1H), 7,58 (d, J=1,1, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (d, J=6,4, 2H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,54 (d, J=0,9, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,38 – 1,25 (m, 2H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,29 phút, MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$.
5CD		Axit 3-{[(2S)-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,20 phút, MS (ESIpos) m/z = 435 $(M+H)^+$.
5CH		Axit 3-{[(2R)-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-etyl-1,3-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,73 – 3,00 (m, 4H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,76 (m, 2H), 3,82 – 3,96 (m, 2H), 4,11 – 4,22 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,65 (m,

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		thiazol-2-yl)benzoic	1H), 7,68 – 7,69 (m, 1H), 8,00 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 13,23 (s, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 449 $(M+H)^+$.
5CI		Axit 3-{[(2S)-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,29 (td, J = 7,5, 3,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,90 (m, 4H), 3,46 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,78 (m, 2H), 3,82 – 3,98 (m, 2H), 4,11 – 4,23 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,00 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 13,27 (s, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,33 phút, MS (ESIpos): m/z = 449 $(M+H)^+$.
5CJ		Axit 3-[[(2S)-4-tert-butoxycarbonylmorpholin-2-yl]metoxy]-5-(5-clothiazol-2-yl)benzoic	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,14 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 3H), 4,06 – 3,74 (m, 3H), 3,63 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$.
5CK		Axit 3-[[(2R)-4-tert-butoxycarbonylmorpholin-2-yl]metoxy]-5-(5-clothiazol-2-yl)benzoic	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,14 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 4,03 – 3,73 (m, 3H), 3,71 – 3,51 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp Ả) Rt = 1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 455 $(M+H)^+$.
5CL		Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-floazetidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,40 (s, 9H), 2,51 (s, 3H), 3,97 – 4,08 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 18,1, 10,2 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,67 (m, 2H), 8,02 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 13,32 (s, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt =1,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

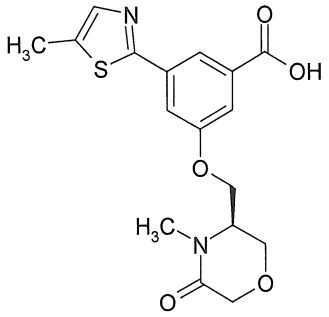
Hợp chất trung gian 5CV: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 4CV (100mg, 239µmol), NaOH (600µl, 2,0M, 1,2mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi MeOH và bổ sung dung dịch nước HCl (2N) vào đó và điều chỉnh độ pH đến bằng 4. Chiết lớp nước bằng DCM. Các phần chất hữu cơ gom lại được bay hơi đến khô để thu được 95mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,28 phút, MS ES+ m/z = 405 $(M+H)^+$.

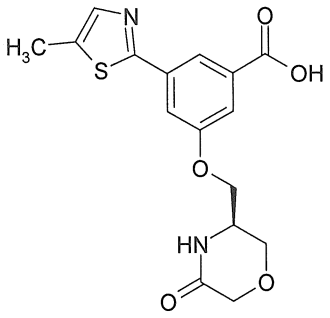
Hợp chất trung gian 5CX: Axit 3-{[(3R)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (1,8ml, 2,0M, 3,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4CX (530mg, 1,41mmol) trong MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh độ pH đến bằng 5. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 417mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,90 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

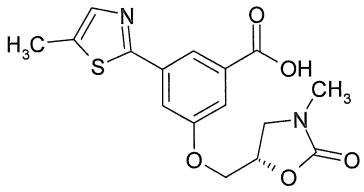
Hợp chất trung gian 5CY: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3R)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (1,4ml, 2,0M, 2,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4CY (834mg, độ tinh khiết 50%, 1,15mmol) trong MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, bổ sung thêm 1ml dung dịch nước NaOH (2,0M) vào đó và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh độ pH đến bằng 5. Chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng EtOAc và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 466mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,84 phút, MS ES+ m/z = 349 $(M+H)^+$.

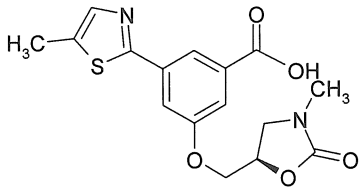
Hợp chất trung gian 5CZ: Axit 3-{[(5S)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (2,9ml, 2,0M, 5,8mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4CZ trong MeOH (15ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh độ pH đến bằng 5. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc và bay hơi lớp hữu cơ đến khô để thu được 617mg (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,93 phút, MS ES+ m/z = 349 $(M+H)^+$.

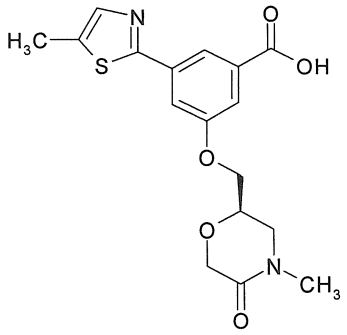
Hợp chất trung gian 5DA: Axit 3-{[(5R)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (2,1ml, 2,0M, 4,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4DA (609mg, 1,68mmol) trong MeOH (6,4ml) và THF (6,4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh độ pH đến bằng 3. Sau đó chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc và bay hơi các lớp hữu cơ đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 518mg (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 2,79 (s, 3 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 4,22 - 4,30 (m, 1 H) 4,31 - 4,38 (m, 1 H) 4,82 - 4,93 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 8,00 (t, 1 H) 13,00 - 13,56 (m, 1 H).

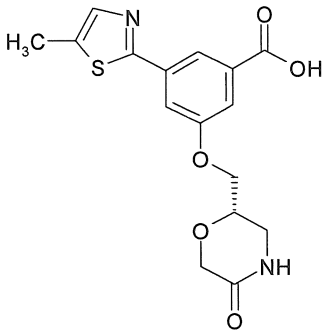
Hợp chất trung gian 5DB: Axit 3-{[(2R)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (9,2ml, 2,0M, 18mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DB trong MeOH (28ml) và THF (28ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và điều chỉnh độ pH đến bằng 3. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng EtOAc, làm khô các lớp hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien EtOAc/ hexan) để thu được 1,65g (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,91 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

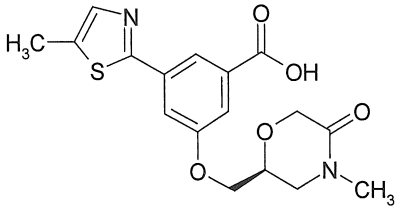
Hợp chất trung gian 5DC: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (7,4ml, 2,0M, 15mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DC trong MeOH (38ml) và THF (38ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc và tách các pha. Chiết lớp nước ba lần bằng EtOAc và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 434mg (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,77 phút, MS ES+ m/z = 349 $(M+H)^+$.

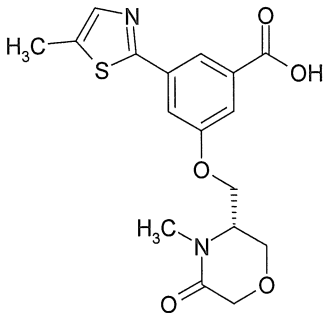
Hợp chất trung gian 5DD: Axit 3-{[(2S)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (3,1ml, 2,0M, 6,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 4DD (1,57g, 4,17mmol) trong MeOH (10ml) và THF (10ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và chiết ba lần bằng EtOAc. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,24g hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,87 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

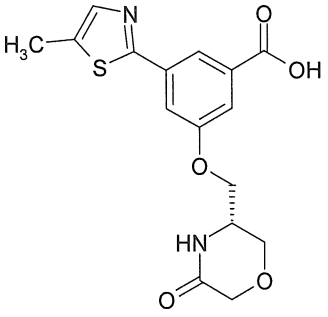
Hợp chất trung gian 5DE: Axit 3-{[(3S)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (980µl, 2,0M, 2,0mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DE trong MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Điều chỉnh độ pH đến bằng 5, chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, làm khô các lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 315mg hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,89 phút, MS ES+ m/z = 363 $(M+H)^+$.

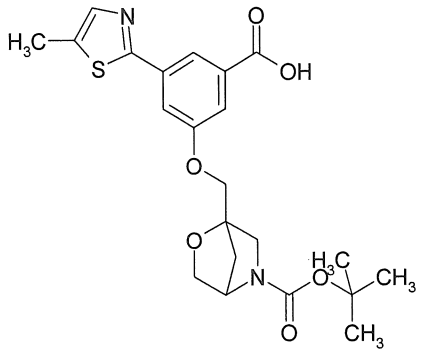
Hợp chất trung gian 5DF: Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}benzoic



Bổ sung dung dịch nước NaOH (1,2ml, 2,0M, 2,4mmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DF trong MeOH. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Điều chỉnh độ pH đến bằng 5, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 330mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,84 phút, MS ES+ m/z = 349 $(M+H)^+$.

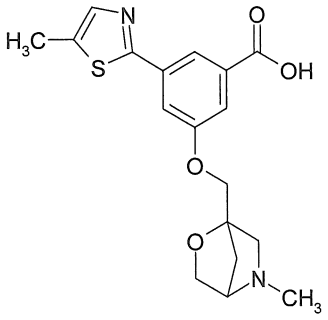
Hợp chất trung gian 172: Axit 3-{[5-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 4DG (630mg, 1,37mmol), dung dịch nước NaOH (3,4ml, 2,0M, 6,8mmol) và MeOH (20ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi MeOH trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung DCM và nước vào và điều chỉnh độ pH đến bằng 7 và tách các pha. Chiết lớp nước hai lần bằng DCM và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô để thu được 600mg (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,36 - 1,49 (m, 9 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,47 (m, 2 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 4,36 - 4,55 (m, 3 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,65 (d, 2 H) 7,91 - 8,05 (m, 1 H) 12,94 - 13,73 (m, 1 H).

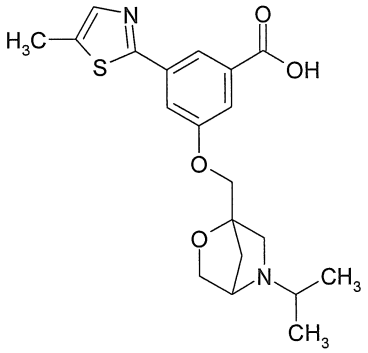
Hợp chất trung gian 175: Axit 3-[(5-metyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 173 (100mg, 267µmol), dung dịch nước NaOH (670µl, 2,0M, 1,3mmol) trong MeOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung DCM và nước vào và điều chỉnh độ pH đến bằng 7. Thu gom lớp nước và bay hơi đến khô để thu được 50mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,68 phút, MS ES+ m/z = 361 $(M+H)^+$.

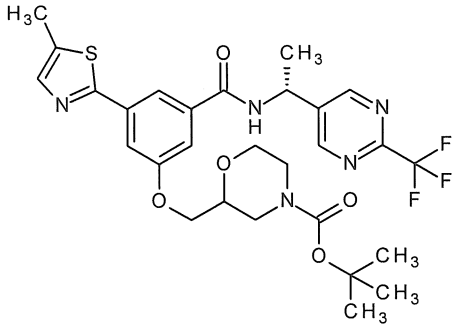
Hợp chất trung gian 176: Axit 3-[(5-isopropyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh



Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 174 (150mg, 373µmol), dung dịch nước NaOH (930µl, 2,0M, 1,9mmol) trong MeOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung DCM và nước vào đó và điều chỉnh độ pH đến bằng 7. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 70,0mg (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,73 phút, MS ES+ m/z = 389 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 114: Tert-butyl 2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

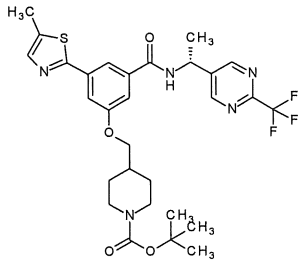
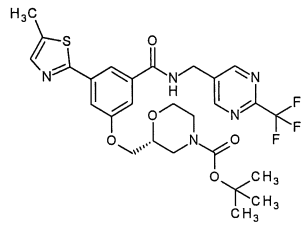


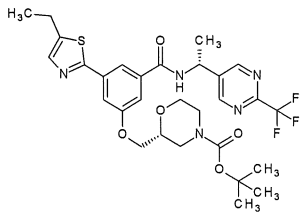
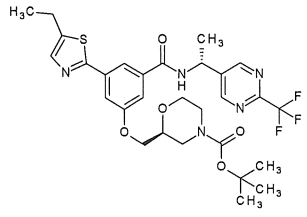
Bổ sung T3P (889µl, 1,49mmol, dung dịch 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5CF (497mg, 0,995mmol), hợp chất trung gian VI (228mg, 1,19mmol), DIPEA (693µl, 3,98mmol) trong DCM (10ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml). Các phần chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 30 - 80% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 520,4mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

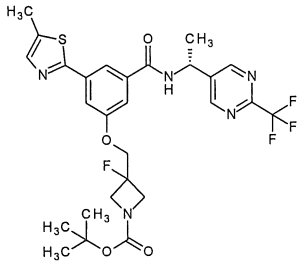
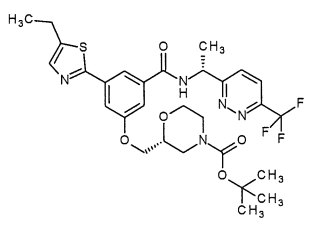
^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 5,41 – 5,32 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 3H), 3,99 – 3,77 (m, 3H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,13 – 2,73 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

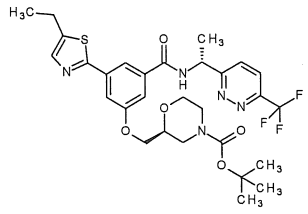
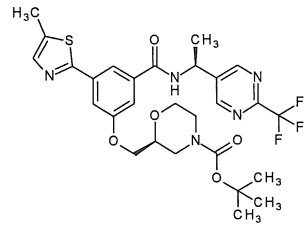
LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 608 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 114, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

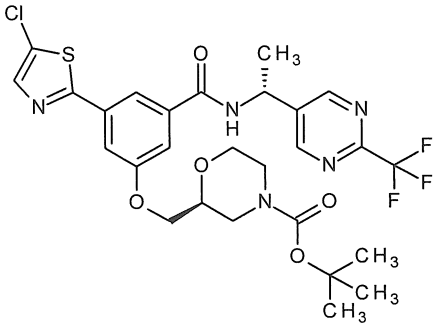
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
115		Tert-butyl 4-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}piperidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 – 1,23 (m, 2H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,42 phút, MS (ESIpos): m/z = 550 (M-^{t}Bu)$^+$.
117		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J=1,1, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,73 (d, J=6,0, 2H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,76 (m, 4H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,53 (d, J=1,0, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,35 phút, MS (ESIpos): m/z = 594 (M+H)$^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
119		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,73 – 3,01 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,70 – 3,78 (m, 2H), 3,83 – 3,99 (m, 2H), 4,12 – 4,23 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 7,51 – 7,62 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 9,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,42 phút, MS (ESIpos): m/z = 622 $(M+H)^+$.
121		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,69 – 3,04 (m, 4H), 3,42 – 3,50 (m, 1H), 3,68 – 3,77 (m, 2H), 3,83 – 3,97 (m, 2H), 4,11 – 4,22 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,54 – 7,59 (m, 2H), 7,66 – 7,69 (m, 1H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,09 – 9,13 (m, 2H), 9,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 622 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
125		Tert-butyl 3-flo-3-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}azetidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,40 (s, 9H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,97 – 4,09 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 18,4, 10,3 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 22,0 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,55 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,63 (m, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,35 phút, MS (ESIpos): m/z = 596 $(M+H)^+$.
119		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,93 – 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 4,19 – 3,77 (m, 6H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,07 – 2,81 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,42 phút, MS (ESIpos): m/z = 622,15 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
121		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,92 – 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 5,66 – 5,52 (m, 1H), 4,18 – 3,77 (m, 6H), 3,61 (td, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,4 phút, MS (ESIpos): m/z = 622,25 $(M+H)^+$.
179		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,10 – 3,69 (m, 6H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 2,97 – 2,71 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,40 phút, MS (ESIpos) m/z = 608 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 123: Tert-butyl (2S)-2-[[3-(5-clothiazol-2-yl)-5-[[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]carbamoyl]phenoxy]metyl]morpholin-4-carboxylat

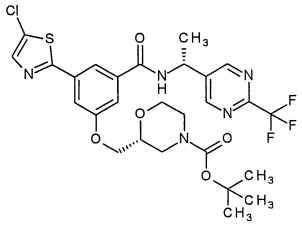


Bổ sung hợp chất trung gian VI (86mg, 0,38mmol) sau đó là HATU (121mg, 0,94mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5CJ (150mg, 0,31mmol) và DIPEA (0,16ml, 0,94mmol) trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (5ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn thô, tinh chế cặn này bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 25 - 100% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 115mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

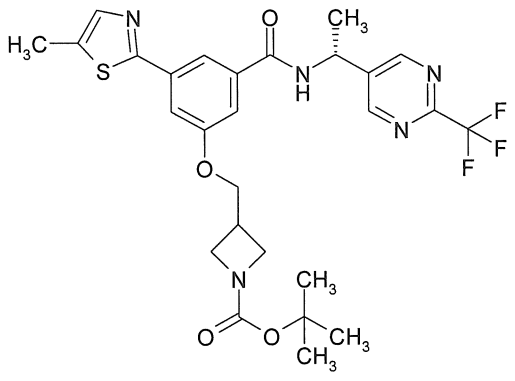
^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,83 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,47 phút, MS (ESIpos): m/z = 650 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 123, hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng HATU và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
177		Tert-butyl (2R)-2-[[3-(5-clothiazol-2-yl)-5-[[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]carbamoyl]phenoxy]metyl]morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,20 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 3,60 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,11 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,69 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,45 phút, MS (ESIpos): m/z = 650 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 148: Tert-butyl 3-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}azetidin-1-carboxylat

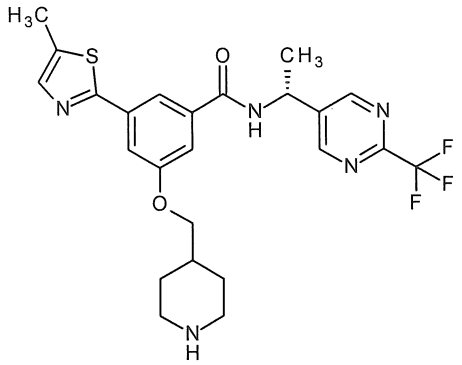


Khuấy hỗn hợp của hợp chất trung gian 5CV (90,0mg, 223µmol), hợp chất trung gian VI (53,2mg, 234µmol), HATU (118mg, 312µmol) và DIPEA (150µl, 890µmol) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi DMF trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung nước và DCM vào đó, và chiết lớp nước

bằng DCM. Các phần chất hữu cơ gom lại được bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/EtOAc) để thu được 90mg (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 578 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 116: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-ylmetoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

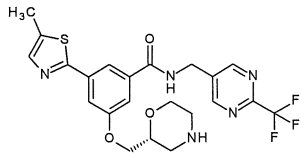
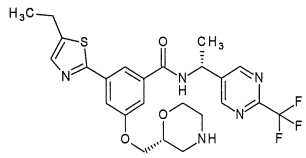
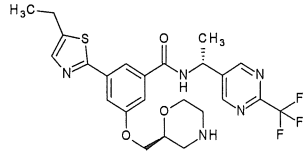


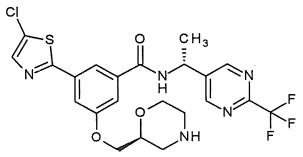
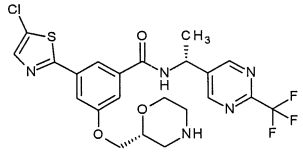
Bổ sung TFA (0,26ml, 3,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 115 (206mg, 0,34mmol) đã hòa tan trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM (2 x 5ml). Làm khô các pha hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Sấy thăng hoa cặn thu được từ MeCN/nước để thu được 173,6mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,98 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,47 – 5,31 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,08 – 1,90 (m, 3H), 1,73 (m, 5H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 506 $(M+H)^+$.

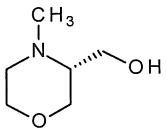
Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 116, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và nguyên liệu ban đầu được bảo vệ N-Boc tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
118		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 494 $(M+H)^+$.
120		3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,06 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,47 (td, J = 10,6, 3,7 Hz, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 3H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,1 phút, MS (ESIpos): m/z =522 $(M+H)^+$.
122		3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,52 – 2,58 (m, 1H), 2,61 – 2,73 (m, 2H), 2,85 –

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	2,95 (m, 3H), 3,43 – 3,53 (m, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 2H), 4,06 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,53 – 7,56 (m, 2H), 7,64 – 7,69 (m, 1H), 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,08 – 9,18 (m, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.
124		3-(5-Clothiazol-2-yl)-5-[[(2S)-morpholin-2-yl]metoxy]-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,8, 5,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 3H), 3,77 (td, J = 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$.
178		3-(5-Clothiazol-2-yl)-5-[[(2R)-morpholin-2-yl]metoxy]-N-	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,09 (dd, J =

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,72 (td, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 528 $(M+H)^+$.

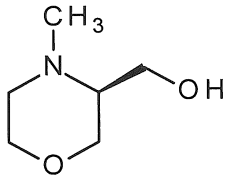
Hợp chất trung gian 126: [(3R)-4-Metylmorpholin-3-yl]metanol



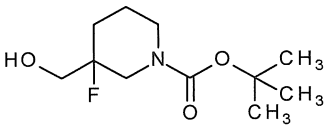
Bổ sung dung dịch $LiAlH_4$ (2,4M trong THF, 8,6ml) vào dung dịch chứa este tert-butyl 3-hydroxymetyl-morpholin-4-carboxylat (750mg, 3,45mmol) trong THF khan (16,5ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20 phút ở 0°C sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 2 giờ nữa. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt nước (1ml), dung dịch nước NaOH 15% (1ml) và nước (3ml). Loại bỏ các sản phẩm phụ vô cơ bằng cách lọc qua Celite®. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 475mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 11,5, 1,7 Hz, 1H), 2,71 (dt, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 2,41 (td, J = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H).

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 126, hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng $LiAlH_4$ và nguyên liệu ban đầu được bảo vệ N-Boc tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
127		[(3S)-4-Metylmorpholin-3-yl]metanol	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 3,80 (ddd, J = 12,1, 8,6, 3,9 Hz, 3H), 3,67 – 3,48 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 11,5, 1,7 Hz, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,41 (td, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 1H).

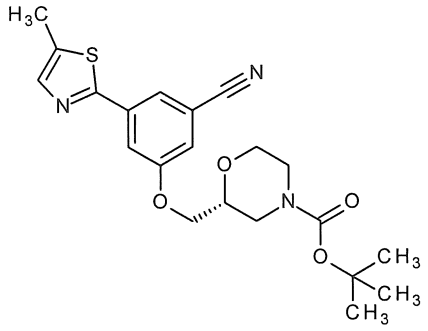
Hợp chất trung gian 130: tert-Butyl-3-flo-3-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh



Bổ sung từng giọt dung dịch boran (1M trong THF, 9,1ml, 9,10mmol) vào dung dịch ở 0°C chứa axit 1-Boc-3-flopiperidin-3-carboxylic (750mg, 3,03mmol) trong tetrahydrofuran khan (30ml) trong khí quyển nitơ và làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách cẩn thận bổ sung metanol và bay hơi hỗn hợp phản ứng ở điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 60% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) thu được 650mg (hiệu suất 95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt, dầu này hóa rắn khi để yên.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 4,00 – 2,86 (m, 6H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 27CQ: tert-Butyl (2R)-2-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

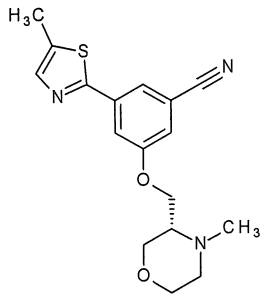
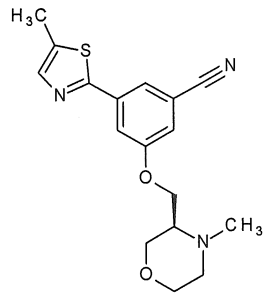


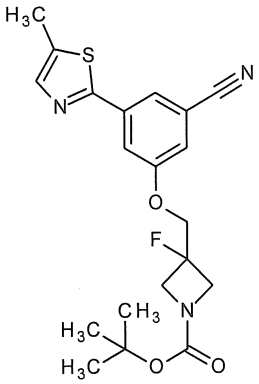
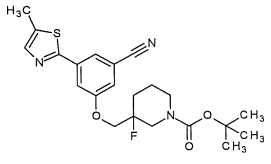
Bổ sung NaH dạng thể phân tán 60% trong dầu khoáng (172mg, 4,30mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 112 (896mg, 4,12mmol) trong DMF khan (7,5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 15 phút, bổ sung hợp chất trung gian 26 (750mg, 3,44mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước muối và chiết trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 5 - 60% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 50g KP-SiO_2) để thu được 870,9mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

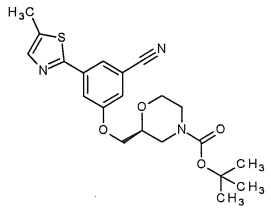
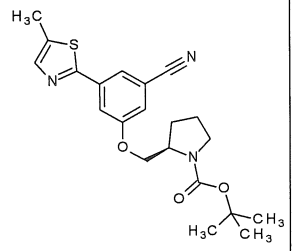
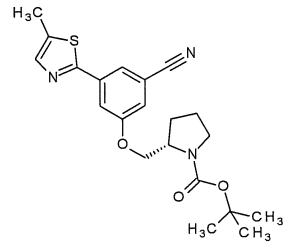
^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,75 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,17 – 3,74 (m, 6H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,10 – 2,77 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

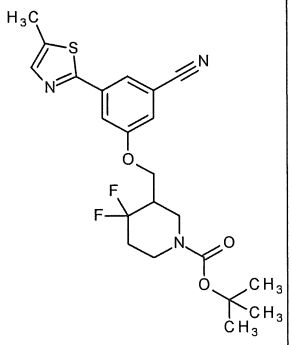
LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,33 phút, MS (ESIpos): m/z = 416 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 27CQ, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng NaH và các nguyên liệu ban đầu rượu và flo-benzonitril tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
27CM		3-{[(3R)-4-Metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,73 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 4H), 2,49 – 2,37 (m, 4H).
27CN		3-{[(3S)-4-Metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,76 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,20 – 4,04 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,3, 9,2 Hz, 1H), 2,78 (dt, J = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,56 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 – 2,40 (m, 4H).

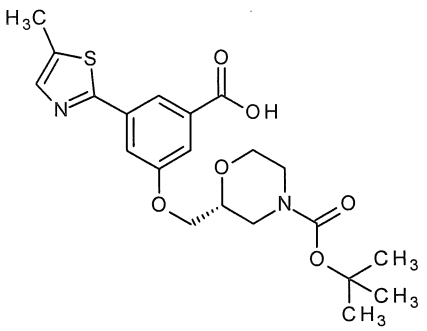
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
27CO		Tert-butyl 3-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}-3-floazetidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,77 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 4,22 – 4,08 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 404 $(M+H)^+$.
27CP		tert-Butyl-3-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}-3-flopiperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,87 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,25 (m, 1H), 3,26 – 3,06 (m, 1H), 2,57 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,12 – 1,79 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 432 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
27CR		tert-Butyl (2S)-2-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,75 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,20 – 3,75 (m, 6H [+EtOAc]), 3,60 (m, 2H), 3,10 – 2,76 (m, 1H [+DMF]), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos) m/z = 416 $(M+H)^+$.
27CS		tert-Butyl (2R)-2-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}pyrolidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,01 (m, 3H + EtOAc), 3,53 – 3,28 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,03 – 1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).
27CT		tert-Butyl (2S)-2-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]me	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,31 – 3,82 (m, 3H), 3,56 – 3,26 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,04 – 1,79 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		tyl}pyrolidin-1-carboxylat	
27CU		Tert-butyl 3-{[3-xyano-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}-4,4-diflopiperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,45 phút, MS (ESIpos): m/z = 450 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5CE cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất trung gian 27CQ như được minh họa dưới đây.

Hợp chất trung gian 5CE: Axit 3-{[(2R)-4-(Tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

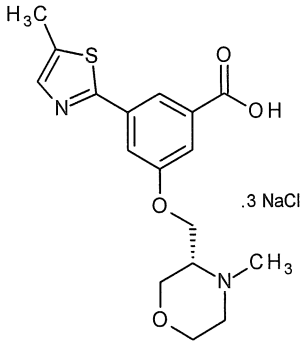


Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CQ (0,87g, 2,01mmol), DMSO (10ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (10ml) được gia nhiệt ở 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, từ từ axit hóa hỗn hợp đến độ pH bằng ~4, pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 672,1mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,29 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 9,9, 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,20 phút, MS (ESIpos): m/z = 435,55 $(M+H)^+$.

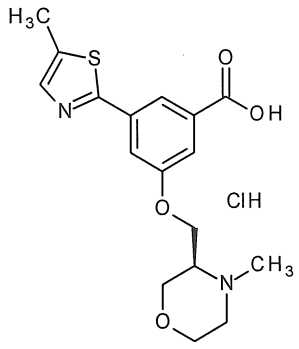
Hợp chất trung gian 28CM: Axit 3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic – clonatri (1:3)



Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,24ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27CM (304mg, 0,83mmol) trong etanol (2ml) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 120°C bằng cách bức xạ vi sóng trong 30 phút. Pha loãng dung dịch đã được làm nguội bằng nước và rửa bằng EtOAc. Tách pha nước, trung hòa bằng dung dịch HCl 1M (0,88ml) và cô ở điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được được làm khô tiếp trong lò chân không đến trọng lượng không đổi để thu được 381mg (hiệu suất 88%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,80 phút, MS (ESIpos) m/z = 349 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28CN: Axit 3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic hydroclorua (1:1)

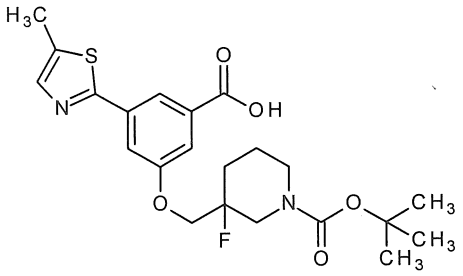


Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (3,5ml) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CN (200mg, 0,53mmol) trong DMSO (3ml) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, từ từ axit hóa hỗn hợp đến độ pH bằng ~2 bằng HCl và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật chất thô trong DMSO. Phân bố cặn thô này giữa nước và clorofom/isopropanol (1:1). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước hai lần bằng clorofom/isopropanol (1:1). Làm khô phân đoạn hữu cơ gom lại (bằng magie sulfat), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS (Phương pháp A) chỉ ra sản phẩm vẫn còn lại trong pha nước. Làm khô lớp hữu cơ và lớp nước để loại bỏ DMSO còn sót lại, thu được 75mg (hiệu suất 36%) và 100mg (hiệu suất 49%, không được hiệu chỉnh cho phần natri clorua). Các phân đoạn gom lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 10,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$.

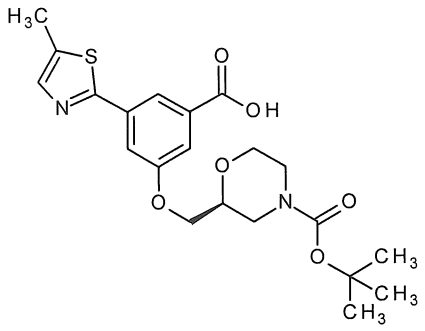
Hợp chất trung gian 28CP: Axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-flopiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh



Bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M (1,25ml, 2,50mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CP (400mg, 0,83mmol) trong etanol (5ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 18 giờ trong ống được bịt kín. Cô hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện áp suất giảm và rửa cặn cô chứa nước bằng etyl axetat. Axit hóa lớp nước đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch HCl 2M dẫn đến sự kết tủa chất rắn màu trắng, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được 310mg (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,26 phút, MS (ESIpos): m/z = 451,6 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 28CR: Axit 3-{[(2S)-4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic

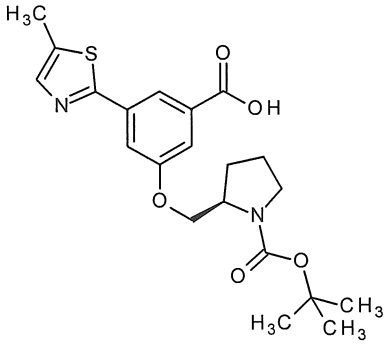


Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CR (510mg, 1,191mmol) trong EtOH (5ml) và NaOH 2M (1,79ml) được gia nhiệt đến 130°C trong 3 giờ trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (2M, 1,79ml) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tạo huyền phù cặn màu trắng thu được trong clorofom và loại bỏ vật chất vô cơ bằng cách lọc. Bay hơi dịch lọc ở điều kiện áp suất giảm để thu được 571mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,29 – 8,25 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 3H), 3,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,84 (br.s, 2H), 3,73 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,48(s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,22 phút, MS (ESIpos): m/z = 434,95 $(M+H)^+$.

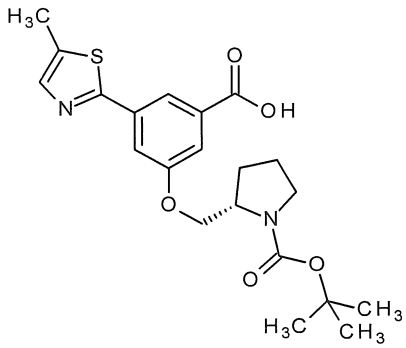
Hợp chất trung gian 28CS: Axit 3-{[(2R)-1-(Tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CS (0,348g, 0,76mmol) trong etanol (2ml) và dung dịch nước NaOH 2M (1,0ml, 2mmol) được gia nhiệt đến 80°C trong ống được bịt kín trong 3 giờ. Bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 2M (1,0ml, 2mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong ống được bịt kín trong 6 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước và axit hóa để tạo ra kết tủa màu trắng, kết tủa này được được thu gom bằng cách lọc để thu được 0,31g (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,34 phút, MS (ESIpos) m/z = 419 $(M+H)^+$.

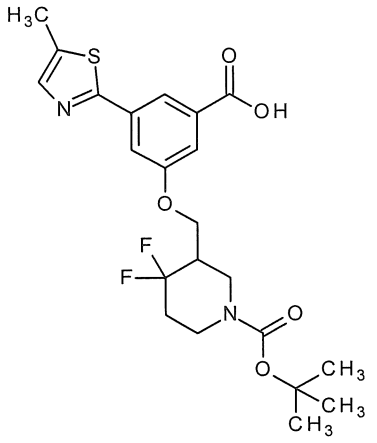
Hợp chất trung gian 28CT: Axit 3-{[(2S)-1-(Tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CT (0,318g, 0,69mmol) trong etanol (2ml) và dung dịch nước NaOH 2M (1,0ml, 2mmol) được gia nhiệt đến 80°C trong ống được bịt kín trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước và axit hóa để tạo ra kết tủa trắng, kết tủa này được thu gom bằng cách lọc để thu được 0,11g (hiệu suất 35%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,33 phút, MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$.

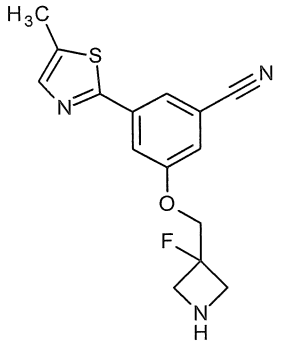
Hợp chất trung gian 28CU: Axit 3-{[1-(Tert-butoxycarbonyl)-4,4-diflopiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 27CU (340mg, 0,68mmol) trong etanol (1ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (1ml, 2mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng đến 120°C trong 1 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl đặc để thu được kết tủa trắng, chiết kết tủa này trong etyl axetat. Tách pha hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 199mg (hiệu suất 62%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,31, MS (ESIpos): m/z = 469 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 128: 3-[(3-Floazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril

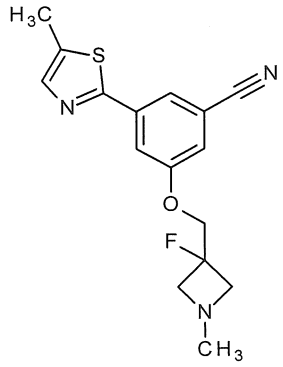


Bổ sung TFA (4ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27CO (330mg, 0,8mmol) trong DCM (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng IPA/$CHCl_3$ 1:1 (2 x 20ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 243,7mg (hiệu suất 95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, Metanol-d4): δ [ppm] 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 4,16 – 3,94 (m, 4H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,90 phút, MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 129: 3-[(3-Flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzonitril



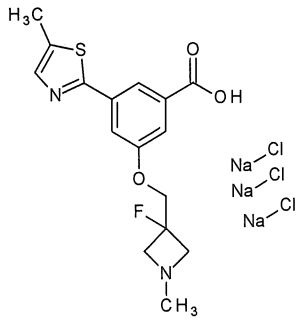
Hợp chất trung gian 128 (246mg, 0,77mmol), dung dịch formaldehyt 37% trong nước (289µl, 3,86mmol) và axit axetic (5µl) được kết hợp trong metanol (10ml) và natri triaxetoxyborohydrua (491mg, 2,82mmol) được bổ sung vào đó. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và chiết bằng DCM

(3 x 5ml). Pha hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 222,6mg (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu.

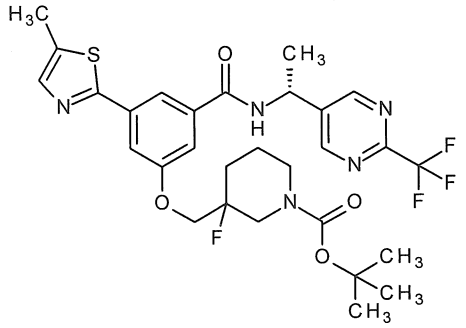
^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 7,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 21,6, 9,5 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,86 phút, MS (ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 28CM, hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng NaOH và nguyên liệu ban đầu benzonitril tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
28CO		Axit 3-[(3-Flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic - clonatri (1:3)	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,02 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,46 (d, J = 24,0 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 13,4, 9,8 Hz, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,84 phút, MS (ESIpos): m/z = 337 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 131: tert-Butyl-3-flo-3-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang

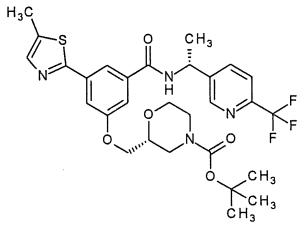


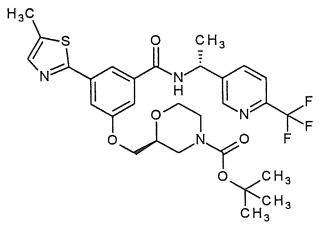
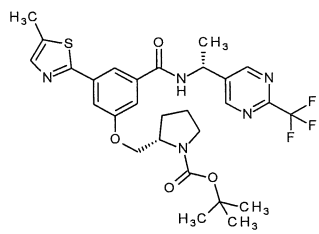
Bổ sung HATU (189mg, 0,50mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 28CP (150mg, 0,33mmol), hợp chất trung gian VI (91mg, 0,40mmol) và DIPEA (0,17ml, 0,99mmol) trong diclometan (4ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (5ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 25 - 90% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) thu được 162mg (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

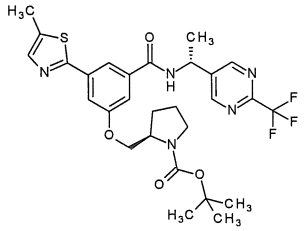
^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,09 (s, 2H), 8,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,35 – 4,16 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,64 (m, 1H), 3,46 – 3,16 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,49 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,44 phút, MS (ESIpos) m/z = 624 $(M+H)^+$.

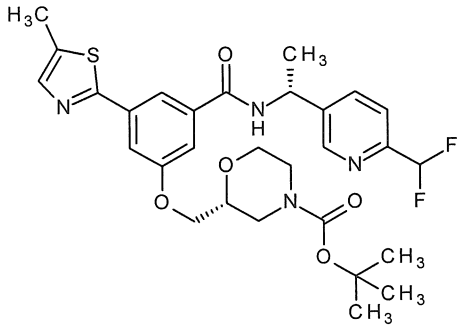
Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 131, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng HATU và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
137		tert-Butyl-(2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H),

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	6,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,30 – 3,76 (m, 6H), 3,75 – 3,39 (m, 1H), 3,12 – 2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$.
141		tert-Butyl-(2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 3H), 4,03 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (ddd, J = 10,2, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 1H), 2,94 – 2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,38 phút, MS (ESIpos): m/z= 607 $(M+H)^+$.
145		Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 5,53 – 5,40 (m, 1H), 4,36 – 4,03 (m, 2H),

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}pyrolidin-1-carboxylat	3,98 – 3,79 (m, 1H), 3,54 – 3,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).
143		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}pyrolidin-1-carboxylat	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 8,04 – 7,96 (m, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 1H), 5,60 – 5,39 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 1H), 3,35 – 3,19 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 139: Tert-butyl (2R)-2-{[3-({(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}carbamoyl)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

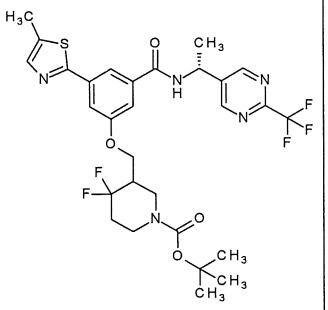


Bổ sung T3P (dung dịch 50% trong EtOAc, 0,21ml, 0,35mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 5CE (80mg, 0,18mmol), hợp chất trung gian LIV (46mg, 0,17mmol) và DIPEA (0,15ml, 0,88mmol) trong DCM (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3ml). Pha nước được chiết lại bằng DCM (3ml) và các chất hữu cơ gom lại được cho qua bộ tách pha và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 2% MeOH trong DCM trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 58mg (hiệu suất 53%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,81 – 6,46 (m, 2H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 4,22 – 3,75 (m, 6H), 3,69 – 3,51 (m, 1H), 3,07 – 2,78 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

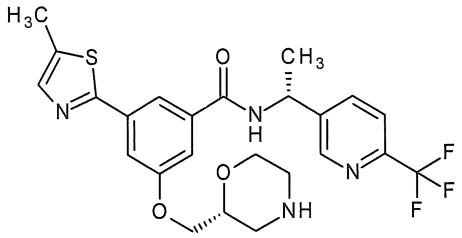
LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 139, hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
146		Tert-butyl-4,4-diflo-3-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]m	^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,36 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 3,81 (m, 4H), 3,41 – 2,88 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,50 – 2,31 (m, 1H), 2,13 – 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		etyl}piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,43 phút, MS (ESIpos): m/z = 642 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 138: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

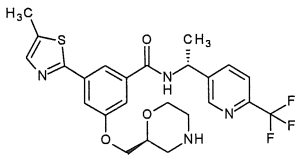
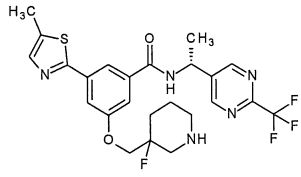


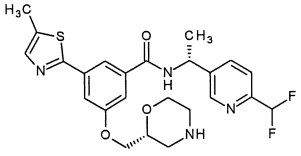
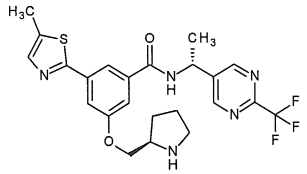
Bổ sung axit trifloaxetic (0,28ml, 3,66mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 137 (126mg, 0,18mmol) trong diclometan (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng này chạy qua cột SCX (rửa bằng metanol và rửa giải bằng dung dịch amoniac 7N trong metanol) để thu được 85mg (hiệu suất 92%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng thủy tinh.

^{1}H NMR (250 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,21 – 3,82 (m, 4H), 3,73 (td, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 3,15 – 2,64 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

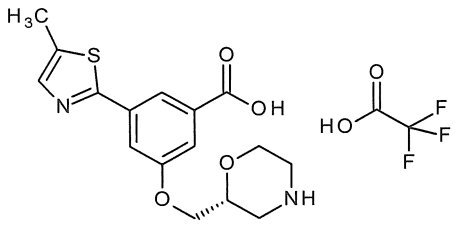
LC-MS (Phương pháp A) Rt= 0,96 phút, MS (ESIpos): m/z= 507 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 138, các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và các nguyên liệu ban đầu được bảo vệ N-Boc tương ứng.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
142		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,74 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt= 0,99 phút, MS (ESIpos): m/z= 507 $(M+H)^+$.
132		3-(Flopiperidin-3-yl)metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzam	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,19 – 3,94 (m, 2H), 3,33 – 3,17 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,68 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 2H),

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		it, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 1H). LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$.
140		N-{(1R)-1-[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, clorofom-d): δ [ppm] 8,75 – 8,67 (m, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 6,77 – 6,49 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,16 – 3,90 (m, 4H), 3,74 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,03 – 2,68 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 489 $(M+H)^+$.
144		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-pyrolidin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 492 $(M+H)^+$.

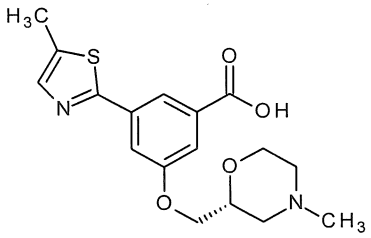
Hợp chất trung gian 133: Axit 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]benzoic trifloaxetat (1:1)



Bổ sung axit trifloaxetic (2ml, 25,96mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5CE (120mg, 0,276mmol) trong DCM và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được chấm dứt và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 200mg (hiệu suất định lượng; có mặt TFA dư) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

LC-MS (Phương pháp A) Rt=0,85 phút, MS (ESIpos): M/Z= 335 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 134: Axit 3-{[(2R)-4-Metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic



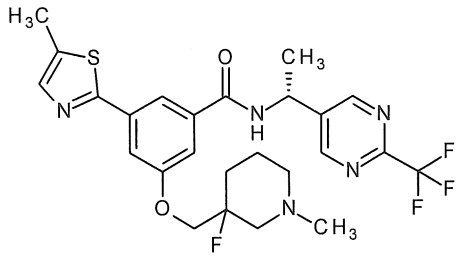
Bổ sung STAB (283,6mg, 1,34mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 133 (200mg, 0,45mmol), formaldehyt (37% trong nước, 167,1µL, 2,23mmol) và axit axetic (38,3µl, 1,05mmol) trong MeOH (2ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bay hơi dung môi và kiềm hóa cặn thu được đến độ pH bằng 8 đến 9 sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết trong DCM (3 x 5ml). Trung hòa lớp nước đến độ pH bằng 7 bằng axit và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 859mg (hiệu suất định lượng; có mặt các muối vô cơ).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 7,92 – 7,91 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 4,03 – 4,00 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 3H),

3,55 (td, J = 11,2, 8,8 Hz, 3H), 2,81 – 2,77 (m, 1H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (td, 1H), 1,90 (t, J = 10,7 Hz, 1H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,93 phút, MS (ESIpos): m/z = 349 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 147: 3-{[3-Flo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

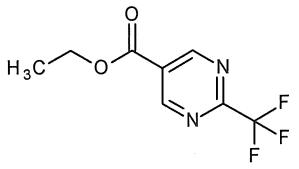


Bổ sung formaldehyt (37% trong nước, 16ul, 0,21mmol) và axit axetic (6ul, 0,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 132 (55mg, 0,1mmol) trong metanol (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung STAB (33mg, 0,16mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cho hỗn hợp phản ứng qua cột SCX (rửa bằng metanol, rửa giải bằng dung dịch amoniac 7N trong metanol) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 52mg (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,27 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,39 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,58 – 1,48 (m, 1H).

LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,19 phút, MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian I: Etyl 2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat



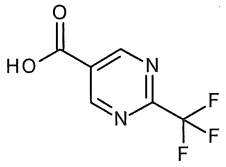
Lưu ý: Phản ứng được chia thành hai mẻ 37,5g, và sản phẩm được tách ra được gom lại thành một mẻ.

Bổ sung DIPEA (68ml, 392,3mmol), 10% Pd/C (50% ướt, 3g) vào dung dịch chứa etyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (37,5g, 142,9mmol) trong etanol (750ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khí quyển hydro trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua giấy lọc xơ thủy tinh và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Xử lý chất rắn này trong EtOAc (500ml), rửa bằng nước (500ml), dung dịch nước HCl 1M (500ml), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (500ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền chất rắn màu vàng nhạt bằng heptan và thu gom chất rắn này bằng cách lọc. Cô dịch lọc và lặp lại việc nghiền bằng heptan. Nước cái từ carhai mẻ được gom lại và tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 1 - 30% EtOAc trong heptan trên cột 100g KP-SiO_2). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô và cặn thu được được nghiền bằng heptan. Gom tất cả các chất rắn lại để thu được 56,8g (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,43 (s, 2H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 220,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian II: Axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic

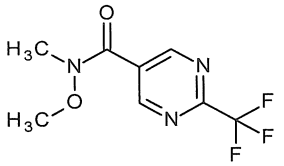


Bổ sung dung dịch nước LiOH 1M (380ml, 379,3mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (56,8g, 252,8mmol) đã được hòa tan trong THF (500ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cô trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ và phần chứa nước còn lại được axit hóa đến độ pH bằng 1 bằng dung dịch HCl đặc. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc chân không để thu được 44,4g (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 9,44 (s, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,81 phút, MS (ESIneg): m/z = 190,9 (M)-.

Hợp chất trung gian III: N-Metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit

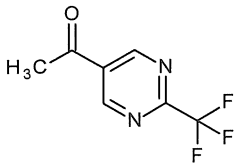


Axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic (44,39g, 231,1mmol), metoxy-metanin hydroclorua (33,8g, 346,6mmol) và DIPEA (119,5ml, 924,3mmol) được kết hợp trong DCM (750ml) sau đó bổ sung HATU (105,4g, 277,3mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (3 x 300ml), thu gom pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để thu được dầu nhớt màu vàng. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh khô (rửa giải bằng 0 – 40% EtOAc trong heptan) để thu được 54,2g (hiệu suất 95%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt chảy tự do.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,22 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 235,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian IV: 1-[2-(Triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanon



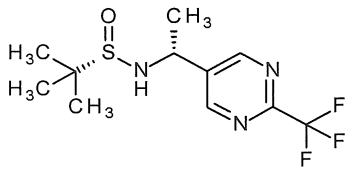
N-Metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit (54,9g, 218,9mmol) được hòa tan trong THF khô (550ml) và làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt metyl magie bromua (1,4M trong toluen/THF, 188ml, 262,7mmol) vào đó trong 30 phút. Khuấy phản ứng thêm 10 phút nữa ở 0°C, từ từ chấm dứt phản ứng bằng dung dịch HCl 1M (260ml) và khuấy trong 30 phút nữa trước khi chiết bằng etyl axetat (300ml). Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để thu

được chất rắn màu vàng. LCMS và ^{1}H NMR thể hiện sự có mặt của ~20%mol hợp chất trung gian không bị thủy phân, do đó chất rắn được khuấy trong hỗn hợp của dung dịch HCl 2M (200ml) và DCM (200ml) trong 20 phút. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (2 x 100ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 33,57g (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,36 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,99 phút, MS (ESIpos): m/z = 191,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian V: (S)-2-Metyl-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}propan-2-sulfinamit

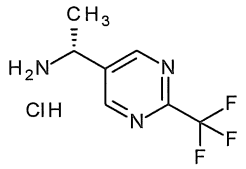


Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (14,3g, 118,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanon (20,65g, 107,5mmol) và titan(IV) etoxit (69,4ml, 215,1mmol) trong Et_2O (1 L) và khuấy dung dịch thu được ở điều kiện hồi lưu qua đêm trong khí quyển nitơ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C và bổ sung từng giọt L-selectride (118,3ml, dung dịch 1M trong THF) vào đó đồng thời duy trì nhiệt độ trong phản ứng dưới -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C thêm 2 giờ, sau thời gian đó, LCMS (Phương pháp phân tích A) thể hiện hợp chất trung gian imin còn dư. Hỗn hợp phản ứng được tái xử lý bằng L-selectride (12ml, dung dịch 1M trong THF) và khuấy trong 1 giờ. LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn imin. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (500ml) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù qua tấm lọc Celite, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước muối (500ml), và chiết lại lớp nước bằng EtOAc (2 x 300ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền cặn thu được bằng Et_2O và thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc chân không để thu được 18,12g (hiệu suất 57%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 4,75 (qd, J = 6,8, 3,1 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,14 phút, MS (ESIpos): m/z = 296,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian VI: (1R)-1-[2-(Triflometyl)pyrimidin-5-yl]etan-1-amin hydroclorua (1:1)

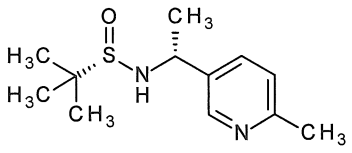


Bổ sung dung dịch HCl 4M trong dioxan (120ml) vào dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]propan-2-sulfinamit (14,37g, 48,66mmol) đã được hòa tan trong metanol (140ml) và khuấy dung dịch thu được trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, bổ sung dietyl ete vào để kết tủa hợp chất nêu ở đề mục này, thu gom kết tủa này bằng cách lọc chân không để thu được 10,06g (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,28 (s, 2H), 8,96 (s, 2H), 4,67 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC phân tích: Cột: Chiralpak AD-H 25cm; Pha động: Heptan: Etanol 90:10; Tốc độ dòng: 0,3ml/phút; Dò: UV 254 nm.; Thời gian chạy: 70 phút; Rt = 49,44 phút; 100% ee.

Hợp chất trung gian VII: (S)-2-Metyl-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]propan-2-sulfinamit

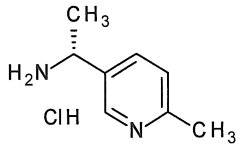


Hòa tan 1-(6-metylpyridin-3-yl)etan-1-on (1,6g, 11,8mmol) và (S)-tert-butylsulfinamit (1,4g, 11,8mmol) trong THF (20ml). Bổ sung titan (IV) etoxit (chứa 33% TiO_2) (6,1g, 17,8mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -78°C và bổ sung từng giọt L-Selectride (dung dịch

1M trong THF, 11,8ml, 11,8mmol) vào đó trong 30 phút, duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ và sau đó chấm dứt phản ứng bằng MeOH (2ml). Để dung dịch ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng dung dịch này bằng nước (50ml). Loại bỏ chất rắn thu được bằng cách lọc chân không, thu gom dịch lọc và loại bỏ dung môi trong chân không. Xử lý cặn thu được trong nước muối (40ml) và chiết bằng TBME (2 x 60ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 20% MeOH trong DCM) để thu được 1,25g (hiệu suất 34%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,46 (d, J = 2,2, 1H), 7,53 (dd, J = 8,0, 2,3, 1H), 7,13 (d, J = 8,0, 1H), 4,57 (qd, J = 6,7, 6,7, 6,7, 3,4, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,7, 3H), 1,18 (s, 9H).

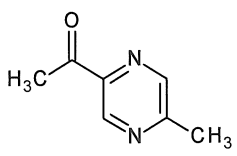
Hợp chất trung gian VIII: (1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etanamin hydroclorua



Bổ sung dung dịch HCl 5M trong 2-propanol (4ml, 20mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]propan-2-sulfinamit (1,25g, 4,1mmol) trong 2-propanol (5ml) đã được làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Để ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Thấy có sự tạo thành kết tủa màu trắng. Thu gom kết tủa này bằng cách lọc và rửa bằng TBME để thu được 616mg (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,98 (s, 3H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,24 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

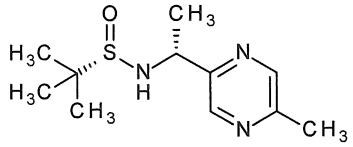
Hợp chất trung gian IX: 1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etanon:



Hòa tan 5-metylpyrazin-2-carbonitril (25,0g, 210mmol) trong dietyl ete (500ml) và làm lạnh đến -15°C. Bổ sung từng giọt metyl magie iodua (3M trong THF, 84ml, 241mmol) vào đó trong 1 giờ và nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -10°C. Kết tủa màu cam đục được tạo ra trong quá trình bổ sung chất phản ứng. Chấm dứt phản ứng bằng cách từ từ rót hỗn hợp này vào dung dịch nước HCl 1M (250ml) và đá nghiền. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và kiềm hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Bổ sung TBME (300ml) vào đó và thu gom lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng TBME (2 x 300ml) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (300ml), làm khô (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 18,4g (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

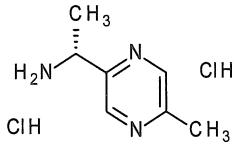
Hợp chất trung gian X: (S)-2-Metyl-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]propan-2-sulfinamit



1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etanon (27,2g, 200mmol), (S)-tert-butylsulfinamit (24,24g, 200mmol) và titan(IV) etoxit (102g, 300mmol; chứa 33% TiO_2) được gia nhiệt trong THF (1000ml) ở 80°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. TLC (EtOAc/axeton 1:1) chỉ ra sự tiêu thụ hợp chất trung gian IX. Làm lạnh hỗn hợp này đến -78°C và bổ sung từng giọt L-Selectride (1M trong THF, 200ml, 200mmol) vào đó trong 60 phút với nhiệt độ bên trong được duy trì dưới -70°C. Khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1 giờ sau đó chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt MeOH (50ml) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung nước (100ml), thu gom kết tủa màu trắng được tạo ra bằng cách lọc và rửa bằng TBME (2l). Lớp nước của dịch lọc được tách ra và rửa bằng TBME (2 x 200ml). Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh khô (silicagel, rửa giải bằng 0 – 60% axeton trong EtOAc) để thu được 35,8g (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,57 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 5,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,51 (*d*, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,08 (s, 5H).

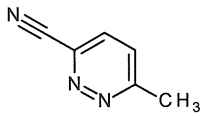
Hợp chất trung gian XI: (1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etanamin dihydroclorua



Bổ sung dung dịch HCl 5M trong 2-propanol (65ml, 325mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]propan-2-sulfinamit (35g, 63,7mmol) trong 2-propanol (200ml) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, dẫn đến sự tạo thành kết tủa. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thu gom kết tủa bằng cách lọc. Tái kết tinh từ TBME nóng (200ml) thu được 19,8g (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 8,70 (s, 4H), 8,59 (s, 1H), 4,57 (dq, *J* = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

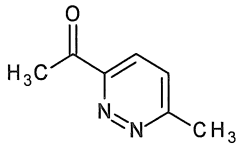
Hợp chất trung gian XII: 6-Metylpyridazin-3-carbonitril



Loại khí dung dịch chứa 3-clo-6-metylpyridazin (50g, 389mmol) trong DMA (1250ml) trong nitơ trong 10 phút, sau đó bổ sung kẽm (II) xyanua (27,4g, 233 mmol), bột kẽm (1017mg, 15,6mmol) và Pd(dppf)Cl_2.DCM (12,7g, 15,6mmol) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 120°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (1l) và lọc qua Celite, rửa bằng DCM bổ sung. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký silic dioxit nhanh khô (rửa giải bằng TBME) để thu được 34,9g (hiệu suất 75%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H).

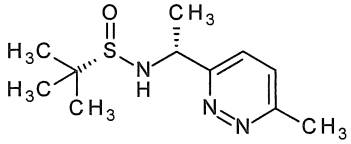
Hợp chất trung gian XIII: 1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etan-1-on



Khuấy dung dịch chứa 6-metylpyridazin-3-carbonitril (23,8g, 200mmol) trong TBME (1,2 L) trong khí nitơ và làm lạnh đến -15°C. Bổ sung metyl magie iodua (3M trong Et_2O, 80ml, 240mmol) vào đó trong ~20 phút, giữ nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -15°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1,5 giờ trước khi chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M (120ml). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, thu gom lớp hữu cơ, làm khô (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Kiềm hóa lớp nước đến độ pH bằng 8 đến 9 bằng $NaHCO_3$, chiết bằng DCM (4 x 200ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hai mẻ được gom lại để thu được 26,2g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Hợp chất trung gian XIV: (S)-2-Metyl-N-[(1R)-1-[6-metylpyridazin-3-yl)etyl] propan-2-sulfinamit

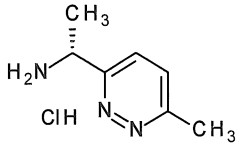


Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (17,71g, 146,2mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(6-metylpyridazin-3-yl)etan-1-on (26,2g hợp chất thô, 19,90g khối lượng đã được hiệu chỉnh độ tinh khiết, 146,2mmol) và titan(IV) etoxit (61,3ml, 292,3mmol) trong THF khan (600ml) và khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 60 phút. Làm lạnh dung dịch này đến -70°C và bổ sung từng giọt L-Selectride (1M trong THF, 146,2ml, 142mmol) vào đó, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới -72°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút, chấm dứt bằng cách từ từ bổ sung metanol (30ml) và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl axetat (800ml) và nước (800ml) vào đó dẫn đến sự kết tủa. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (3 x 400ml). Mỗi trong số 3 x ~400ml dịch lọc EtOAc được sử dụng để chiết ngược lớp nước. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật

chất thô được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký silic dioxit nhanh, khô (rửa giải bằng EtOAc sau đó bằng axeton). Tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký silic dioxit nhanh, khô (rửa giải bằng 50% axeton trong EtOAc) thu được 21,4g (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt màu nâu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ 7,40 [ppm] (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,84 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 1,3H), 2,70 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,20 (s, 9H).

Hợp chất trung gian XV: (1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etan-1-amin hydroclorua

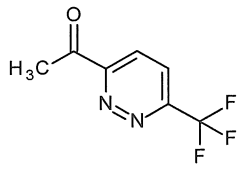


Hòa tan (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]propan-2-sulfinamit (21,3g, 88,3mmol) trong metanol (400ml) và làm lạnh đến 0°C trước khi từ từ bổ sung dung dịch HCl 12M trong nước (73,6ml, 883mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bay hơi trong chân không. Cặn thu được được cất đẳng phí hai lần bằng isopropanol (100ml) và nghiền bằng isopropanol ấm (100ml). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thu gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được 11,8g (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,90 (s, 3H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,14 (m, 2H), 4,71 (dt, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC phân tích: Cột: Chiralpak AD-H 25cm; Pha động: 90:10 Heptan: Etanol + 1% DEA; Tốc độ dòng: 1ml/phút; Dò: UV 254 nm.; Thời gian chạy: 60 phút; Rt = 28,64 phút; 100% ee.

Hợp chất trung gian XVI: 1-[6-(Triflometyl)pyridazin-3-yl]etanon

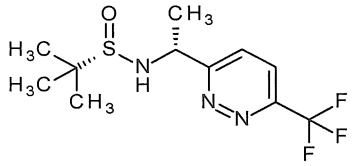


Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,66g, 0,95mmol) vào dung dịch đã được loại khí chứa 3-clo-6-(triflometyl)pyridazin (17,26g, 94,6mmol) và tributyl(1-etoxyetenyl)stanan (38,3ml, 113,5mmol) trong DMF (400ml) trong N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội bằng dietyl ete (800ml) và xử lý bằng dung dịch nước KF (27g KF trong 800ml nước). Khuấy mạnh hỗn hợp này trong 1 giờ trước khi lọc qua Celite. Rửa dịch lọc bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (400ml) và nước muối (400ml). Chiết lại pha nước bằng EtOAc (500ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tạo huyền phù vật chất thô trong THF (400ml) và bổ sung dung dịch HCl 2M (400ml) vào đó. Khuấy dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trước khi cô để loại bỏ THF và chiết bằng DCM (3 x 500ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký silic dioxit khô nhanh (rửa giải bằng DCM) để thu được 11,2g (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 190,9 (M+H)+.

Hợp chất trung gian XVII: (S)-2-Metyl-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]propan-2-sulfinamit

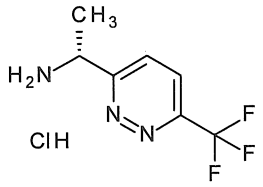


Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (0,81g, 6,68mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etanon (1,27g, 6,68mmol) và titan (IV) etoxit (2,80ml, 13,36mmol) trong THF khan (27,5ml) vào đó và khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 60 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến dưới -70°C và bổ sung từng giọt L-selectride (1M, 6,7ml) vào đó, giữ nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -68°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này thêm 60 phút nữa trước khi chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt metanol (1,4ml), sau đó là

EtOAc (40ml) và nước (40ml) vào đó. Thu gom lớp hữu cơ bằng cách gạn và khuấy cặn rắn thu được với EtOAc (30ml). Thu gom lớp hữu cơ bằng cách gạn và lặp lại quy trình này ba lần. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4), lọc, pha loãng bằng heptan (20ml) và bay hơi trên silic dioxit (5g). Tinh chế vật chất thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh, khô (rửa giải bằng TBME, sau đó là EtOAc sau đó là axeton) để thu được 1,09g (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

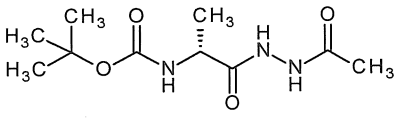
Hợp chất trung gian XVIII: (1R)-1-[6-(Triflometyl)pyridazin-3-yl]etanamin hydroclorua (1:1)



Bổ sung dung dịch HCl đặc (12M, 2,8ml, 883mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]propan-2-sulfinamit (998mg, 3,38mmol) trong metanol (12ml) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và cất đẳng phí với isopropanol (2 x 30ml). Nghiền cặn thu được bằng axeton khan và thu gom kết tủa bằng cách lọc trong chân không. Cô nước cái và nghiền cặn thu được bằng EtOAc. Thu gom kết tủa bằng cách lọc trong chân không và các mẻ được gom lại để thu được 738mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 8,95 (s, 3H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

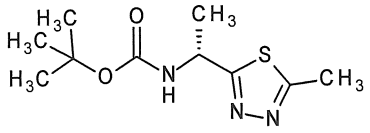
Hợp chất trung gian XIX: Tert-butyl [(2R)-1-(2-axetylhydrazinyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamat



Hòa tan N-Boc-D-alanin (1g, 5,29mmol) trong DCM (15ml). Bổ sung EEDQ (1,3g, 5,29mmol) vào đó, sau đó là axetic hydrazit (0,47g, 6,34mmol) và khuấy dung dịch trong 72 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 20 -100% axeton trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g KP-SiO_2) để thu được 917,7mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 5,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian XX: Tert-butyl [(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]carbamat

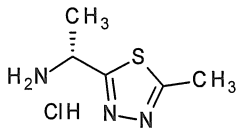


Hòa tan tert-butyl [(2R)-1-(2-axetylhydrazinyl)-1-oxopropan-2-yl]carbamat (917,7mg, 3,74mmol) trong THF khan (50ml) và bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,66g, 4,12mmol) vào đó. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu 2 giờ và để nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cặn thô đã bay hơi được tinh chế một phần bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 50% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 25g Isolute Silicagel) để thu được gôm màu vàng. Thực hiện tinh chế bằng cách hòa tan trong EtOAc (20ml) và khuấy với than hoạt tính khử màu (2 x 4g) trong 10 phút. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 876,6mg (hiệu suất 96%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm trong suốt, gôm này kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ 5,32 – 5,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,04 phút, MS (ESIpos): m/z = 244,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian XXI: (1R)-1-(5-Metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etanamin hydroclorua

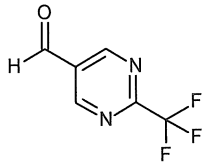


Bổ sung HCl 4M trong dioxan (9ml, 36,0mmol) vào dung dịch ở 0°C chứa tert-butyl [(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]carbamat (876,6mg, 3,6mmol) trong MeOH (12ml). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bay hơi dung môi và nghiền cặn thu được bằng Et_2O. Thu gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được 565mg (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ 7,21 (s, 3H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Analytical HPLC: Cột: YMC Amy-C (150mm x 4,6mm, 5um); Pha động: Heptan/Etanol (1:1) (DEA được bổ sung vào đó làm chất điều chỉnh); Tốc độ dòng: 1ml/phút; Dò: UV 254 nm.; Thời gian chạy: 10 phút; Rt = 5,13 phút; 92,1% ee.

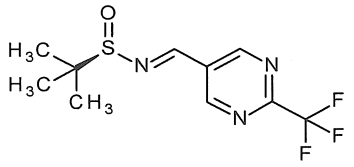
Hợp chất trung gian XXII: 2-(Triflometyl)pyrimidin-5-carbaldehyt



Hòa tan N-Metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit (1g, 4,25mmol) trong THF khan (25ml) trong N_2 và làm lạnh dung dịch này đến -78°C. Bổ sung từng giọt lithi nhôm hydrua (1M trong THF, 2,66ml, 6,34mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước (5ml) và để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc (10ml) và HCl 1M (10ml) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Thu gom lớp nước và chiết bằng EtOAc (10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 577,2mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 10,26 (s, 1H), 9,35 (s, 2H).

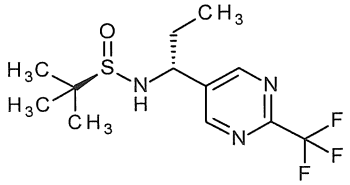
Hợp chất trung gian XXIII: (R)-2-Metyl-N-{(E)-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyliden}propan-2-sulfinamit



Bổ sung (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (0,44g, 3,60mmol) và đồng(II) sulfat (1,05g, 6,55mmol) vào dung dịch chứa 2-(triflometyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (0,58g, 3,28mmol) trong DCE (10ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C và khuấy qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và lọc qua Celite, rửa bằng DCM. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 697,8mg (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 9,30 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 1,30 (s, 9H).

Hợp chất trung gian XXIV: (R)-2-Metyl-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}propan-2-sulfinamit

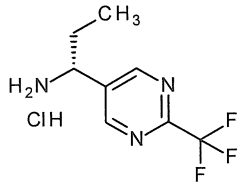


Bổ sung etyl magie bromua (1M trong THF, 2,75ml, 2,75mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-metyl-N-{(E)-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyliden}propan-2-sulfinamit (697,8mg, 2,5mmol) trong THF (10ml) ở -70°C. Khuấy hỗn hợp này ở -70°C trong 15 phút. Chấm dứt hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa và để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chiết dung dịch bằng EtOAc (3 x 10ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel kiềm, rửa giải bằng 0 - 60% EtOAc trong heptan) để thu được 445,2mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,87 (s, 2H), 4,42 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,12 (tt, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H), 1,89 (dp, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,24 (s, 10H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,19 phút, MS (ESIpos): m/z = 310 (M+H)+.

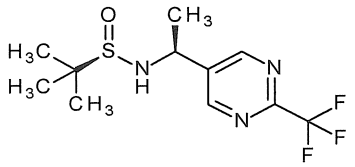
Hợp chất trung gian XXV: (1R)-1-[2-(Triflometyl)pyrimidin-5-yl]propan-1-amin hydroclorua



Bổ sung axit clohydric (2M trong Et_2O), 3,3ml, 6,6mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-metyl-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}propan-2-sulfinamit (445,2mg, 1,31mmol) trong dietyl ete (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thu gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được 283,0mg (hiệu suất 89%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,26 (s, 2H), 8,81 (s, 3H), 4,45 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 2,19 – 1,89 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian XXVI: (R)-2-Metyl-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}propan-2-sulfinamit

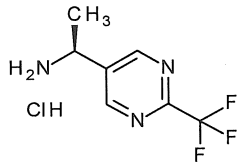


Bổ sung (R)-2-t-butylsulfinamit (211mg, 1,74mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanon (331mg, 1,74mmol) và titan (IV) etoxit (0,73ml, 3,5mmol) trong THF (10ml) và khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 45 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến -78°C và bổ sung từng giọt L-selectride (1,74ml, dung dịch 1M trong THF) đồng thời duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng dưới -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C thêm 30 phút nữa. Chấm dứt phản ứng bằng

cách bổ sung MeOH (1ml) và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (50ml) sau đó là EtOAc (100ml) vào đó và lọc hỗn hợp qua giấy lọc sợi thủy tinh, rửa bằng EtOAc (2 x 50ml). Phân ly dịch lọc và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 50ml). Các phần hữu cơ gom lại được làm khô (bằng Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng 0 - 10% MeOH trong EtOAc) sau đó nghiền bằng TBME để thu được 170mg (hiệu suất 28%) dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ [ppm] = 8,88 (s, 2H), 4,75 (qd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 3H), 1,24 (s, 9H).

Hợp chất trung gian XXVII: (1S)-1-[2-(Triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanamin hydroclorua (1:1)

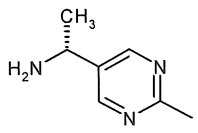


(R)-2-Metyl-N-[(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]propan-2-sulfinamit (0,17g, 0,58mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch HCl đặc (0,55ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô trong chân không. Dầu màu vàng thu được được siêu âm với dietyl ete để thu được chất rắn màu trắng, thu gom chất rắn này bằng cách lọc để thu được 0,107g (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 9,25 (s, 2H), 8,79 (s, 3H), 4,67 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

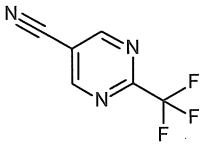
HPLC phân tích: Cột: Chiralpak AD-H 25cm; Pha động: 90:10 Heptan: Etanol; Tốc độ dòng: 0,3ml/phút; Dò: UV 254 nm.; Thời gian chạy: 70 phút; Rt = 37,79 phút; 100% ee.

Hợp chất trung gian XXVIII: (1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etanamin



Hợp chất trung gian XXVIII được thổng hợp theo mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2008/130481.

Hợp chất trung gian XXXIX: 2-(Triflometyl)pyrimidin-5-carbonitril

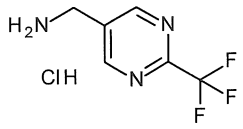


Hợp chất trung gian II (1g, 5,2mmol), amoni clorua (0,56, 10,4mmol) và trietylamin (1,45ml, 10,4mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan. T3P (50% trong EtOAc, 7,3ml, 12,5mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 24 giờ. Phản ứng này được tái xử lý bằng T3P (50% trong EtOAc, 3,65ml, 6,25mmol) và gia nhiệt thêm 6 giờ nữa. Phản ứng này được tái xử lý bằng amoni clorua (0,56, 10,4mmol) và trietylamin (1,45ml, 10,4mmol) và khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 1:1) để thu được 642mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,19 (s, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,96 phút.

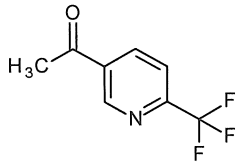
Hợp chất trung gian XL: 1-[2-(Triflometyl)pyrimidin-5-yl]metanamin hydroclorua



Bổ sung dung dịch axit clohydric 6M (1ml), Pd/C (10% trọng lượng, 50mg, 10% trọng lượng) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian XXXIX (500mg, 2,9mmol) trong etanol (10ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc trong điều kiện áp suất giảm và rửa các chất rắn bằng MeOH. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và nghiền cặn thu được bằng Et_2O để thu được 381,3mg (hiệu suất 50%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,22 (s, 2H), 8,71 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), chứa 19% trọng lượng NH_4Cl.

Hợp chất trung gian XLI: 1-[6-(Triflometyl)-3-pyridyl]etanon

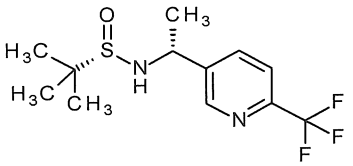


5-Bromo-2-(triflometyl)pyridin (10,0g, 44,3mmol), nước (40ml), DMF (120ml), kali cacbonat (12,2g, 88,5mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (621mg, 2%mol) và tributyl(1-etoxyetenyl)stanan (19,2g, 53,1mmol) được khuấy và gia nhiệt đến 110°C trong nitơ trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng dietyl ete (120ml) và KF (12,8g trong 50ml nước) được bổ sung vào đó. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng thu được trong 1 giờ trước khi lọc qua Celite®. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa sau đó bằng nước muối và sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cho cặn thu được vào trong THF (200ml) và HCl 2M (60ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 40 phút. Loại bỏ các chất hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 10:1) để thu được 4,90g (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 190,0 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian XLII: 2-Metyl-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]etyl]propan-2-sulfinamit



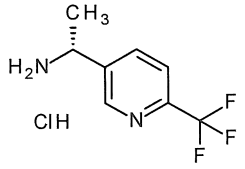
Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (3,85g, 31,6mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian XLI (5,44g, 28,8mmol) và titan(IV) etoxit (18,6ml, 57,5mmol) trong dietyl ete (120ml) và khuấy dung dịch thu được ở điều kiện hồi lưu trong nitơ

trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm lạnh đến -78°C và bổ sung từng giọt lithi tri-s-butylborohydrua (1M trong THF, 34,5ml, 34,5mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (20ml) và để ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trước khi lọc qua tấm Celite® (rửa bằng etyl axetat). Rửa dịch lọc bằng nước muối (40ml) và chiết lớp nước một lần bằng etyl axetat (40ml). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền cặn thu được bằng Et_2O, và thu gom các chất rắn bằng cách lọc chân không để thu được 5,15g (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,6, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 4,70 (qd, J = 6,7, 2,6, 1H), 3,44 – 3,39 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8, 3H), 1,21 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,13 phút, MS (ESIpos): m/z = 295,05 $(M+H)^+$.

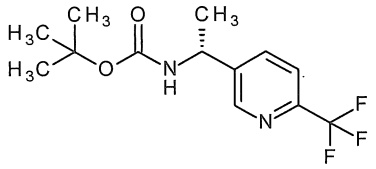
Hợp chất trung gian XLIII: (1R)-1-[6-(Triflometyl)pyridin-3-yl]etanamin hydroclorua



Bổ sung dung dịch HCl đặc (5ml, 60mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian XLII (5,15g, 17,5mmol) trong 2-propanol (20ml) đã làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Để ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau 20 phút, bổ sung metanol (5ml) vào đó để hỗ trợ độ hòa tan. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nghiền cặn thu được bằng dietyl ete và thu gom bằng cách lọc chân không để thu được 3,28g (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 2,1, 1H), 7,64 (d, J=8,1, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,48 (d, J=6,7, 3H), 1,41 (s, 9H).

Hợp chất trung gian XLIV: Tert-butyl {(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}carbamat

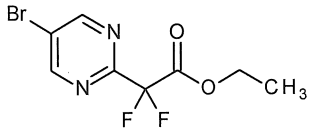


Bổ sung di-tert-butyl dicabonat (2,91g, 13,3mmol) và trietylamin (5,1ml, 36,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian XLIII trong DCM (40ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trước khi rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (40ml). Chiết lại pha nước bằng DCM (2 x 40ml), và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3,7g (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 2,1, 1H), 7,64 (d, J=8,1, 1H), 4,88 (s, 2H), 1,48 (d, J=6,7, 3H), 1,41 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 290,95 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian XLVII: Etyl (5-bromopyrimidin-2-yl)(diflo)axetat

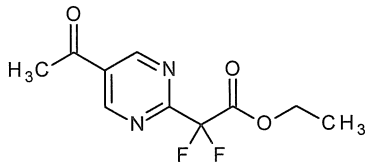


Bổ sung TMSBr (1,9ml, 14,4mmol) vào hỗn hợp của bột kẽm (9,6g, 147,4mmol) trong triglyme (100ml) trong N_2 và khuấy hỗn hợp phản ứng ở điều kiện hồi lưu trong 90 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung từng giọt etyl bromo(diflo)axetat (15,3ml, 119,3mmol) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút trước khi làm lạnh đến ~10°C. Bổ sung từng giọt 5-bromo-2-iodo-pyrimidin (10g, 35,1mmol) trong DMA (100ml) vào đó, sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng phần đồng(I) bromua (21,1g, 147,4mmol) vào đó trong 40 phút, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng từ từ vào hỗn hợp đã được làm lạnh chứa NaCl 10% (100ml), HCl 5M (100ml) và toluen (200ml), và khuấy trong 30 phút. Lọc hỗn hợp, tách lớp hữu cơ và làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 7:3) để thu được 10,34g (hiệu suất 82%, độ tinh khiết 78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 4,41 (qd, J = 7,1, 3,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,10 phút, MS (ESIpos): m/z = 280,9 / 282,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian XLVIII: Etyl (5-axetylpyrimidin-2-yl)(diflo)axetat

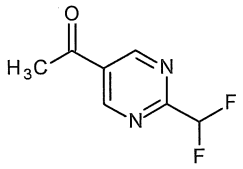


Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (88mg, 0,13mmol) vào dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất trung gian XLVII (4,5g, 12,5mmol) và tributyl(1-etoxyetenyl)stanan (5,06ml, 15,0mmol) trong DMF khan (45ml) trong N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete (90ml) và xử lý bằng dung dịch nước KF (7,26mg KF trong 90ml nước). Khuấy mạnh hỗn hợp này trong 1 giờ trước khi lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh. Rửa dịch lọc bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó bằng nước muối. Chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tạo huyền phù vật chất thô trong THF (90ml) và bổ sung dung dịch HCl 1M (90ml) vào đó. Khuấy dung dịch này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trước khi cô để loại bỏ THF, sau đó chiết bằng DCM (3 x 90ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 3:2 đến 1:1) để thu được 1,37g (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,32 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 244,95 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian XLIX: 1-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]etanon

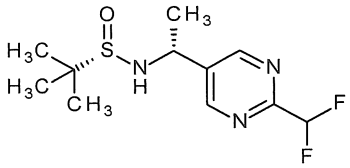


Hỗn hợp của hợp chất trung gian XLVIII (1,05g, 4,3mmol), KF (1,25g, 21,5mmol) và nước (387,3µl, 21,5mmol) trong DMF (20ml) được khuấy ở 170°C trong N_2 trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20ml) vào đó và chiết hỗn hợp bằng Et_2O (3 x 40ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 3:2) để thu được 493mg (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng, dầu này kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,33 (s, 2H), 6,71 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,69 phút, MS (ESIpos): m/z = 172,90 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian L: (S)-N-[(1R)-1-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit



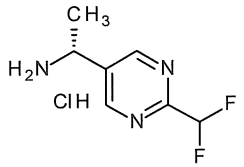
Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (381mg, 3,14mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian XLIX (492mg, 2,86mmol) và titan(IV) etoxit (1,84ml, 3,14mmol) trong Et_2O (20ml) và khuấy dung dịch thu được ở điều kiện hồi lưu trong 2 giờ trong nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm lạnh đến -78°C và bổ sung từng giọt L-selectride (3,7ml, 1M sol. trong THF) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C thêm 45 phút, sau đó chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (5ml), trước khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù qua tấm Celite®, rửa bằng EtOAc. Rửa dịch lọc bằng nước muối (10ml), và chiết lại lớp nước bằng EtOAc (2 x 10ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc

và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền cặn thu được bằng dietyl ete để thu được 365,1mg (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,84 (s, 2H), 6,67 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,72 (qd, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,90 phút, MS (ESIpos): m/z = 277,95 $(M+H)^+$.

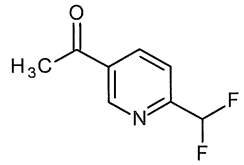
Hợp chất trung gian LI: (1R)-1-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]etanamin hydroclorua



Khuấy hợp chất trung gian L (982mg, 3,54mmol) trong HCl 1M trong ete (35ml) trong 4 giờ để tạo ra kết tủa màu trắng. Thu gom vật chất này bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được 780mg (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu vàng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (s, 2H), 8,87 (s, 2H), 7,01 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian LII: 1-[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]etanon



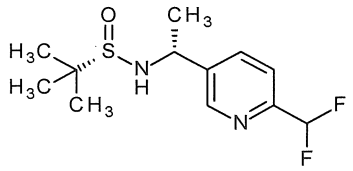
Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (34mg, 0,05mmol) vào dung dịch đã được loại khí chứa 5-bromo-2-(diflometyl)pyridin (1g, 4,81mmol) và tributyl(1-etoxyetenyl)stanan (1,95ml, 5,77mmol) trong DMF (20ml) trong N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete (40ml) và xử lý bằng dung dịch nước KF (1,4g KF trong 40ml nước). Khuấy mạnh hỗn hợp này trong 1 giờ trước khi lọc qua Celite®. Pha loãng dịch lọc bằng etyl axetat (50ml), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sau đó là nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tạo huyền phù vật chất thô trong THF (20ml) và bổ sung dung dịch HCl 2M

(20ml) vào đó. Khuấy mạnh dung dịch này trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi cô để loại bỏ THF, sau đó chiết bằng DCM (3 x 50ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:0 đến 4:1) để thu được 730mg (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 171,9 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian LIII: (S)-N-[(1R)-1-[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]etyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

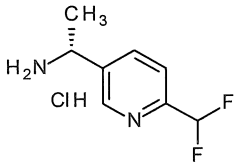


Bổ sung (S)-2-t-butylsulfinamit (565mg, 8,47mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian LII (725mg, 4,19mmol) và titan(IV) etoxit (2,73ml, 8,47mmol) trong dietyl ete (40ml) và khuấy dung dịch thu được ở điều kiện hồi lưu trong 20 giờ trong nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó làm lạnh đến -78°C và bổ sung từng giọt L-selectride (4,66ml, dung dịch 1M trong THF) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C thêm 1 giờ nữa sau đó chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (25ml), trước khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù qua tấm Celite®, rửa bằng etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng nước muối (20ml), và chiết lại lớp nước bằng EtOAc (30ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thô màu vàng được nghiền bằng dietyl ete để thu được 525mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,99 phút, MS (ESIpos): m/z = 276,95 $(M+H)^+$.

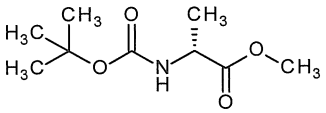
Hợp chất trung gian LIV: (1R)-1-[6-(Diflometyl)pyridin-3-yl]etanamin hydroclorua



Bổ sung HCl 5M trong 2-propanol (1,87ml, 9,35mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian LIII (517mg, 2,23mmol) trong metanol (2ml) đã được làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Để ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nghiền cặn thu được trong dietyl ete để thu được 450mg (hiệu suất 97%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 8,84 – 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 3H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

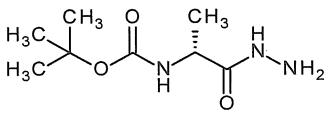
Hợp chất trung gian LV: Metyl (2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoat



Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (11,7g, 53,7mmol) vào dung dịch chứa D-alanin metyl este hydroclorua (5g, 35,8mmol) và natri hydro cacbonat (9,0g, 107mmol) trong nước (100ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3 x 100ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. NMR thô bộc lộ lượng lớn di-tert-butyl dicacbonat không phản ứng, do đó vật chất này được cho vào trong DCM (50ml) và xử lý bằng N,N-dimetyl etylendiamin (5ml), và khuấy trong 30 phút. Rửa dung dịch bằng HCl 1M (50ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5,35g (hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ 5,04 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

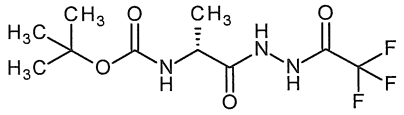
Hợp chất trung gian LVI: Tert-butyl [(2R)-1-hydrazino-1-oxopropan-2-yl]carbamat



Bổ sung hydrazin hydrat (19,8ml) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian LV (5,35g, 26,3mmol) trong etanol (140ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và nghiền cặn thu được bằng heptan. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được 5,00g (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột tinh thể màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO): δ [ppm] 8,96 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,03 – 3,81 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian LVII: Tert-butyl {(2R)-1-oxo-1-[2-(trifloaxetyl)hydrazino]propan-2-yl}carbamat

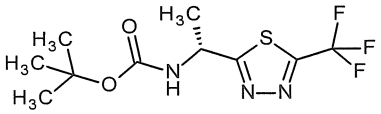


Bổ sung anhydrit trifloaxetic (3,03ml, 21,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian LVI (3,96g, 19,5mmol) và DIPEA (4,07ml, 23,4mmol) trong MeCN (100ml) ở -45°C trong N_2. Từ từ làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong 30 phút nữa. Loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi và phân bố cặn thu được giữa H_2O (25ml) và EtOAc (25ml). Tách pha hữu cơ và chiết lại pha nước bằng EtOAc (25ml). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng H_2O (30ml), nước muối (30ml), làm khô bằng $MgSO_4$ và bay hơi, và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 3:2) để thu được 4,30g (hiệu suất 69%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt rắn màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 9,16 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 0,90 phút, MS (ESIpos): m/z = 321,95 $(M+Na)^+$.

Hợp chất trung gian LVIII: Tert-butyl {(1R)-1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}carbamat

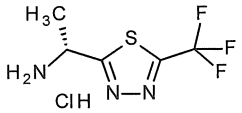


Hợp chất trung gian LVII (1,25g, 4,18mmol) được hòa tan trong THF khan (50ml) và chất phản ứng Lawesson (1,86g, 4,6mmol) được bổ sung vào đó. Sau đó huyền phù thu được được gia nhiệt để hồi lưu trong 2 giờ sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 10 - 25% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước KP-SiO_2). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và khử màu bằng ~5g than hoạt tính (khuấy trong 1 giờ). Lọc hỗn hợp này và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,63g (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 5,30 – 5,21 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 241,85 $(M+H)^+$.

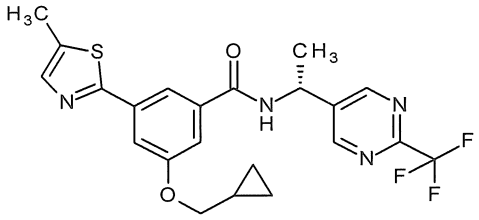
Hợp chất trung gian LIX: (1R)-1-[5-(Triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etanamin hydroclorua



Hợp chất trung gian LVIII (571mg, 1,92mmol) được khuấy trong axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (4,5ml, 16mmol) trong 2 giờ. Cô dung dịch này trong điều kiện áp suất giảm, và nghiền cặn thu được bằng Et_2O để thu được 384mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,03 (s, 3H), 5,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 1: 3-(Xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

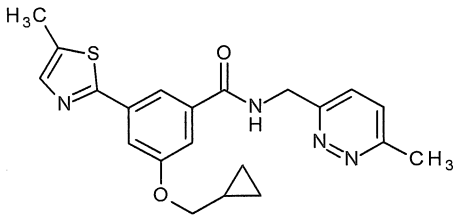


Bổ sung HATU (73,0mg, 0,192mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 5A (46mg, 0,16mmol), hợp chất trung gian VI (40,1mg, 0,176mmol), DIPEA (0,111ml, 0,64mmol) và DMAP (3,9mg, 0,032mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và bay hơi ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng cách kết tinh từ axetonitril để thu được 43,4mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 – 1,22 (m, 1H), 0,71 – 0,63 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

LC-MS phân tích (Phương pháp phân tích D) 99% ở Rt = 4,57 phút, MH^+ = 463.

Ví dụ 2: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit



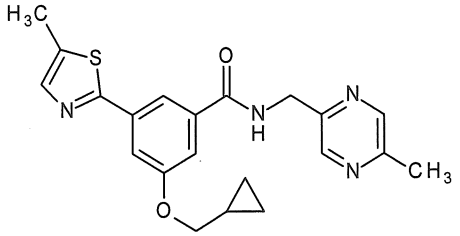
Tương tự như ví dụ 1, phản ứng của 50mg hợp chất trung gian 5A với 22mg (0,18mmol) 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) thu được 38,2mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (m, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d+s, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 6,9 Hz, 2H),

2,76 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 0,72 – 0,66 (m, 2H), 0,40 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

LC-MS phân tích (Phương pháp phân tích F): 98,5% ở Rt = 2,90 phút, MH+ = 395.

Ví dụ 3: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

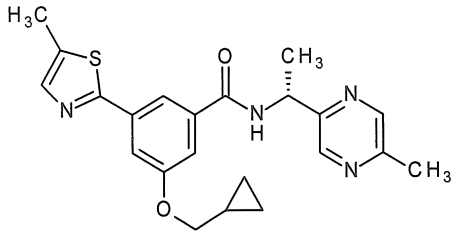


Bổ sung DIPEA (84µl, 0,48mmol) và HATU (73mg , 0,19mmol) vào huyền phù chứa natri 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (50mg, 0,16mmol), 1-(5-metylpyrazin-2-yl)metanamin (22mg, 0,18mmol) và DMAP (4mg, 0,03mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (4ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 2ml), nước muối (2ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 36mg (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,57 – 8,51 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* =6,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,29 (dqt, *J* = 9,5, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 0,69 – 0,64 (m, 2H), 0,37 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,19 phút, MS (ESIpos) m/z = 395 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

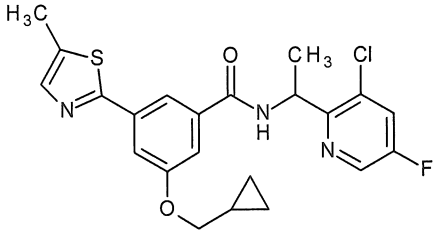


Bổ sung DIPEA (84 µL , 0,48mmol) và HATU (73mg, 0,19mmol) vào huyền phù chứa natri 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (50mg, 0,16mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua (30mg , 0,18mmol) và DMAP (4mg, 0,03mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (4ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 2ml), nước muối (2ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 43mg (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,42 (p, *J* =6,9 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,36 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,42 phút, MS (ESIpos) m/z = 409 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5: N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit



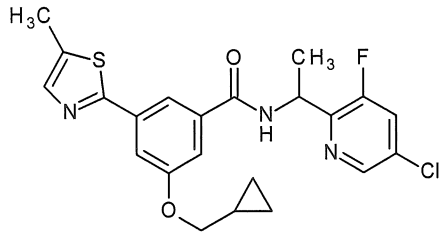
Bổ sung DIPEA (80µl, 0,46mmol) và HATU (70mg, 0,18mmol) vào huyền phù chứa natri 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (47,5mg, 0,15mmol), 1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (35mg, 0,17mmol) và DMAP (4mg, 0,03mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ.

Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (4ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 2ml), nước muối (2ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) sau đó nghiền bằng dietyl ete để thu được 31mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,76 (p, J =6,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,30 (td, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 0,71 – 0,64 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,18 phút, MS (ESIpos) m/z = 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6: N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit



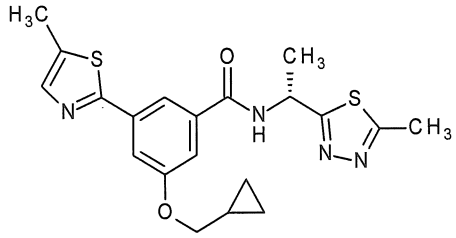
Bổ sung DIPEA (80µl, 0,46mmol) và HATU (70mg, 0,17mmol) vào huyền phù chứa natri 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (47,5mg, 0,15mmol), 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (35mg, 0,17mmol) và DMAP (4mg, 0,03mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (4ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 2ml), nước muối (2ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) sau đó nghiền bằng axetonitril để thu được 30mg (hiệu suất 43%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,70 –5,62 (m, 1H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53

(d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (ddd, J = 12,8, 8,0, 5,3 Hz, 1H), 0,70 – 0,64 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,19 phút, MS (ESIpos) m/z = 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

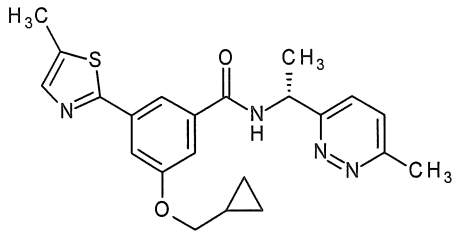


Bổ sung T3P (0,23ml, 0,4mmol, dung dịch 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa axit 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic (58mg, 0,2mmol), (1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etanamin hydroclorua (43mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,174ml, 1,0mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaOH 2M (2ml) và chiết tiếp lớp nước bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền vật chất thu được bằng Et_2O để thu được 46,8mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,35 – 1,24 (m, 1H), 0,70 – 0,63 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,33 phút, MS (ESIpos): m/z = 415 $(M+H)^+$.

Ví dụ 8: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

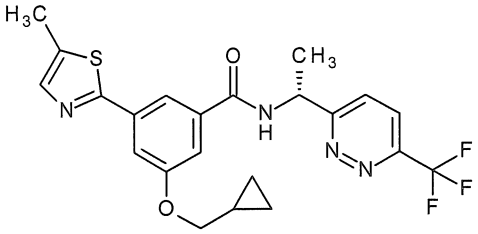


Bổ sung HATU (73,0mg, 0,19mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic (46mg, 0,16mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin hydroclorua (30,6mg, 0,18mmol), DIPEA (0,11ml, 0,64mmol) và DMAP (3,9mg, 0,032mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) sau đó nghiền bằng Et_2O để thu được 29,7mg (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 0,71 – 0,61 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,96 phút, MS (ESIpos) m/z = 409 $(M+H)^+$.

Ví dụ 9: 3-(Xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit



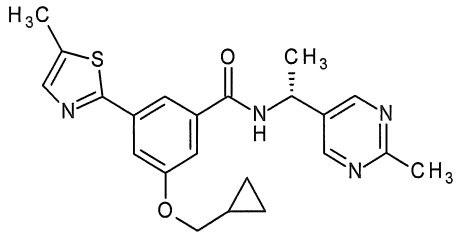
Bổ sung HATU (95mg, 0,25mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic (60mg, 0,21mmol), (1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etanamin hydroclorua (51mg, 0,22mmol) và DIPEA

(144µL, 0,83mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (1ml) và rửa bằng nước (2 x 2ml). Chiết lại pha nước bằng DCM (2ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 61,2mg (hiệu suất 64%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (dtd, J = 14,7, 7,4, 6,8, 4,7 Hz, 1H), 0,70 – 0,61 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,8 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,84 phút, MS (ESIpos) m/z = 463 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10: 3-(Xyclopropylmetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

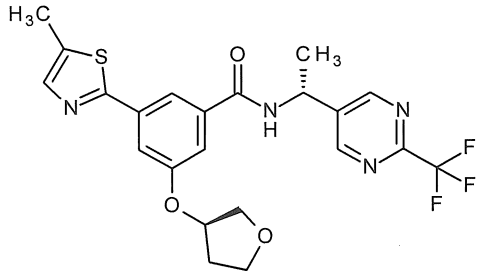


Bổ sung DIPEA (85 µL, 0,48mmol) và HATU (73mg, 0,19mmol) vào huyền phù chứa natri 3-(xyclopropylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (50mg, 0,16mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (24mg, 0,18mmol) và DMAP (4mg, 0,03mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (4ml), rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x 2ml), nước muối (2ml) và làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được 37,4mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 8,69 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 0,69 – 0,62 (m, 2H), 0,39 – 0,33 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,17 phút, MS (ESIpos) m/z = 409 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

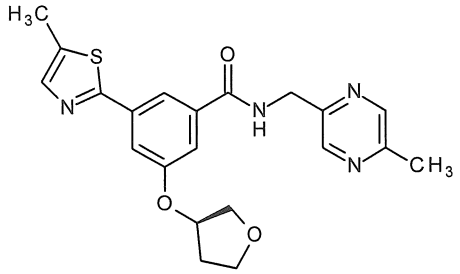


Bổ sung T3P (19,5ml, 33,4mmol, 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic, tức là hợp chất trung gian 5B, (6,8g, 22,3mmol), hợp chất trung gian VI (6,8g, 26,7mmol) và DIPEA (15,5ml, 89,1mmol) trong DCM (100ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch NaOH 1M (100ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 50ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền cặn thu được bằng Et_2O để thu được 7,51g (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,27 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,16 phút, MS (ESIpos) m/z = 479 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12: N-[(5-metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

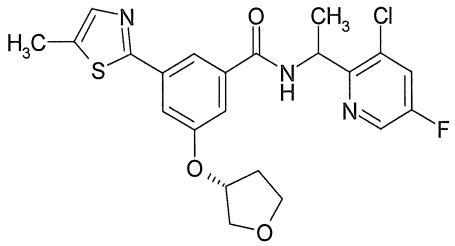


Bổ sung HATU (74,7mg, 0,20mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (40mg, 0,13mmol), 1-(5-metylpyrazin-2-yl)metanamin dihydroclorua (30,8mg, 0,16mmol) và DIPEA (91µL, 0,52mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (1ml), rửa bằng nước (2 x 1ml), làm khô (bằng vật liệu thủy tinh kỵ nước) và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 35,1mg (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,10 (ddt, J = 5,9, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,11 – 3,98 (m, 3H), 3,94 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,66 phút, MS (ESIpos) m/z = 411 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13: N-[1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

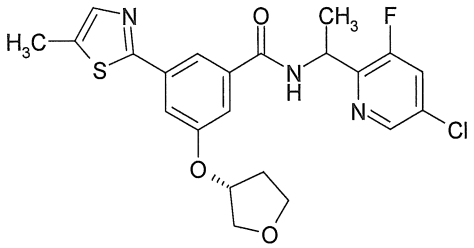


Hợp chất trung gian 5B (70mg, 0,23mmol), (+/-) 1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etanamin (44mg, 0,25mmol), DIPEA (119mg, 0,92mmol) và HATU (123mg, 0,32mmol) được hòa tan trong DMF (3,1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,27 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 65mg (hiệu suất 60%) dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,49 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (d, J=7,86 Hz, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,24 (m, 1 H) 5,54 (t, J=6,97 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 7,93 (q, J=1,27 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=8,49, 2,66 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 9,08 (d, J=7,35 Hz, 1 H).

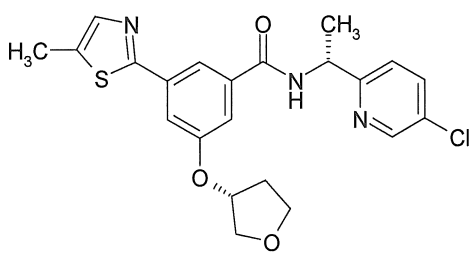
Ví dụ 14: N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (74mg, 0,24mmol), (+/-) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etanamin (47mg, 0,27mmol), DIPEA (126mg, 0,97mmol) và HATU (130mg, 0,34mmol) được hòa tan trong DMF (3,2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,27 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 65mg (hiệu suất 57%) dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,51 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,24 (m, 1 H) 5,42 (t, J=6,97 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 8,06 (dd, J=10,01, 1,90 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

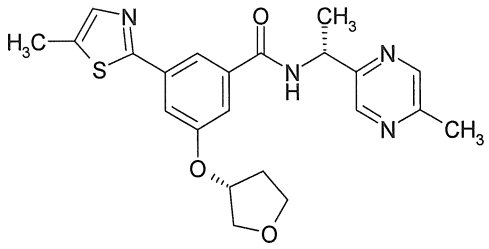
Ví dụ 15: N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (80mg, 0,26mmol), (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (56mg, 0,29mmol), DIPEA (135mg, 1,05mmol) và HATU (139mg, 0,37mmol) được hòa tan trong DMF (3,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,21 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 60mg (hiệu suất 51%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (d, J=7,16 Hz, 3 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 2,26 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,26 (m, 2 H) 7,46 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=1,13 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,48, 2,64 Hz, 1 H) 7,93 - 7,98 (m, 1 H) 8,58 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 9,08 (d, J=7,54 Hz, 1 H).

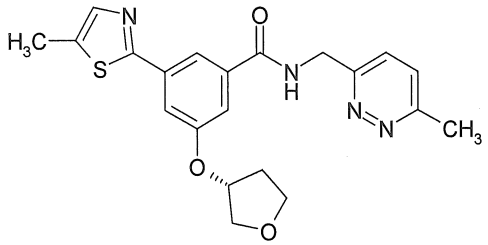
Ví dụ 16: N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (80mg, 0,26mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin (40mg, 0,29mmol), DIPEA (135mg, 1,05mmol) và HATU (139mg, 0,37mmol) được hòa tan trong DMF (3,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,04 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 40mg (hiệu suất 35%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,18 - 5,26 (m, 2 H) 7,52 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,94 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 9,08 (d, J=7,58 Hz, 1 H).

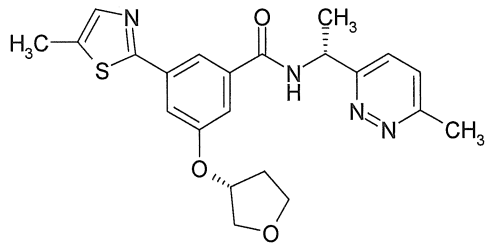
Ví dụ 17: N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (77mg, 0,25mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (34mg, 0,28mmol), DIPEA (130mg, 1,0mmol) và HATU (133mg, 0,35mmol) được hòa tan trong DMF (3,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,91 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 50mg (hiệu suất 48%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,02 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 2,26 (dd, J=13,43, 6,08 Hz, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,73 - 3,95 (m, 4 H) 4,73 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 5,14 - 5,23 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 4 H) 7,64 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,39 (t, J=5,83 Hz, 1 H).

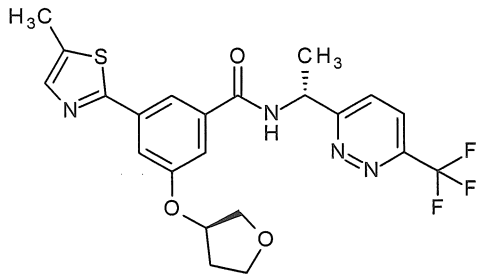
Ví dụ 18: N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (69mg, 0,23mmol), hợp chất trung gian XV (43mg, 0,25mmol), DIPEA (117mg, 0,9mmol) và HATU (120mg, 0,32mmol) được hòa tan trong DMF (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,95 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 30mg (hiệu suất 31%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,58 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 2,01 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 4 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 5,36 (t, J=7,22 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,95 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=7,35 Hz, 1 H).

Ví dụ 19: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

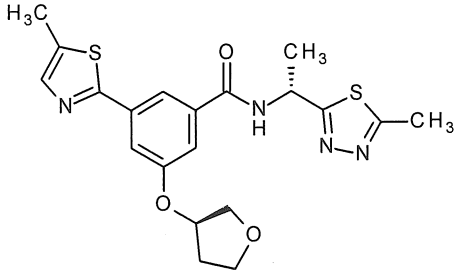


Bổ sung HATU (74mg, 0,20mmol)vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (50mg, 0,16mmol), (1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etanamin hydroclorua (48mg, 0,21mmol) và DIPEA (113µL, 0,65mmol) trong DCM (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng DCM (1ml) và rửa bằng nước (2 x 2ml). Chiết lại pha nước bằng DCM (2ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 39,5mg (hiệu suất 51%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,06 (ddt, J = 6,1, 4,0, 1,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,26 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,32 phút, MS (ESIpos) m/z = 479 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20: N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

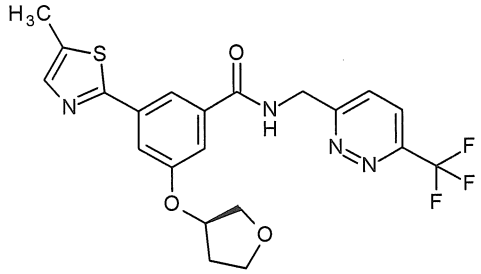


Bổ sung T3P (0,23ml, 0,4mmol, 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (61mg, 0,2mmol), (1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etanamin hydroclorua (43mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,174ml, 1,0mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaOH 2M (2ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô pha hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), bay hơi và nghiền vật chất thu được bằng Et_2O để thu được 42,0mg (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,69 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,08 (td, J = 4,2, 2,1 Hz, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,72 phút, MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$.

Ví dụ 21: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]metyl}benzamit

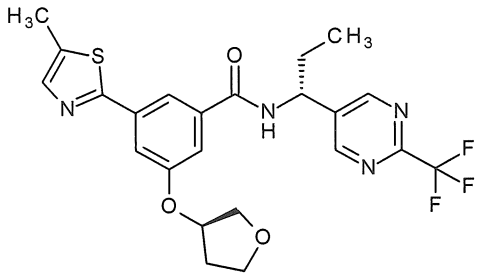


Bổ sung T3P (dung dịch 50% trong EtOAc, 117µL, 0,20mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (40mg, 0,13mmol), 1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]metanamin monohydroclorua (31mg, 0,14mmol) và DIPEA (68µL, 0,52mmol) trong DCM (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (1ml), rửa bằng nước (1ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 13mg (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,04 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 4,04 – 3,95 (m, 3H), 3,90 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,05, m/z = 465 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}benzamit

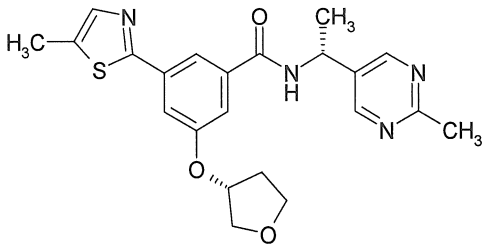


Bổ sung T3P (0,23ml, 0,4mmol, dung dịch 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (61mg, 0,2mmol), (1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propan-1-amin hydroclorua (58mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,174ml, 1,0mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) và sấy thăng hoa từ axetonitril/nước để thu được 70,6mg (hiệu suất 72%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,60 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,3$(M+H)^+$.

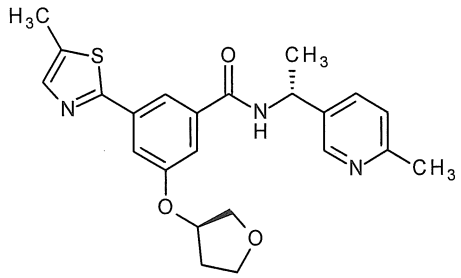
Ví dụ 23: N-[(1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5B (70mg, 0,23mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin dihydroclorua (53mg, 0,25mmol), DIPEA (119mg, 0,92mmol) và HATU (122mg, 0,32mmol) được hòa tan trong DMF (3,05ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,97 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 45mg (hiệu suất 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 4 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=2,27, 1,52 Hz, 1 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 7,64 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,91 (t, J=1,52 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,04 (d, J=7,58 Hz, 1 H).

Ví dụ 24: N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

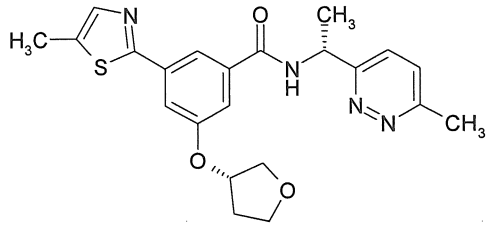


Bổ sung T3P (0,23ml, 0,4mmol, 50% trong EtOAc) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzoic (61mg, 0,2mmol), (1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etanamin (33mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,17ml, 1,0mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaOH 2M (2ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền vật chất này bằng Et_2O để thu được 50,7mg (hiệu suất 60%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,09 – 5,03 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,06, MS (ESIpos) m/z = 424 $(M+H)^+$.

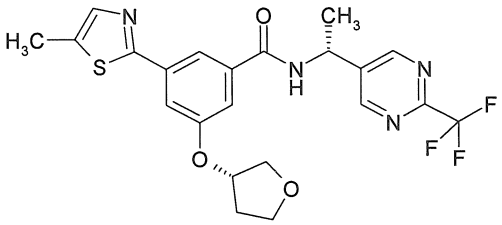
Ví dụ 25: N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5C (240mg, 0,79mmol), hợp chất trung gian XV (191mg, 1,1mmol), TEA (0,22ml, 1,57mmol) và HATU (329mg, 0,87mmol) được hòa tan trong DMF (12ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Hệ: Labomatic Vario 2000, HPLC bơm HD-3000; Cột: Chromatex C18 10µm 125x30 mm; tốc độ dòng: 150ml/phút; dung môi: axetonitril/nước; A= 85%, B= 15% đến A= 0%, B= 100%; rt: 6,26 – 6,77 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 150mg (hiệu suất 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 5,17 - 5,24 (m, 1 H) 5,37 (t, *J*=7,20 Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H).

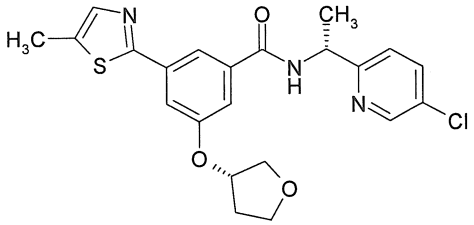
Ví dụ 26: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5C (230mg, 0,75mmol), (1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etan-1-amin dihydroclorua (239mg, 0,9mmol), TEA (0,42ml, 3,01mmol) và HATU (430mg, 1,13mmol) được hòa tan trong DMF (6,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Hệ: Labomatic Vario 2000, HPLC bơm HD-3000; Cột: Chromatex C18 10µm 125x30 mm; tốc độ dòng: 150ml/phút; dung môi: axetonitril/nước; A= 70%, B= 30% đến A= 0%, B= 100%; rt: 6,46-7,42 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 205mg (hiệu suất 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, J=7,16 Hz, 3 H) 2,02 (d, J=6,03 Hz, 1 H) 2,19 - 2,33 (m, 1 H) 3,74 - 3,96 (m, 4 H) 5,15 - 5,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,65 (d, J=1,13 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 9,09 - 9,20 (m, 3 H).

Ví dụ 27: N-[(1R)-1-(5-Clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

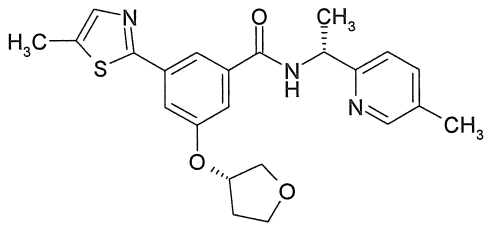


Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (106mg, 0,55mmol), TEA (0,16ml, 1,18mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,22 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 100mg (hiệu suất 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,53 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,32 (m, 1 H) 3,76 - 3,95 (m, 4 H) 5,14 - 5,26 (m, 2 H) 7,47 (d, J=8,36 Hz,

1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,65 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J*=8,62, 2,53 Hz, 1 H) 7,96 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J*=7,60 Hz, 1 H).

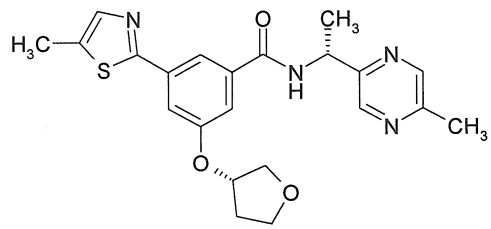
Ví dụ 28: N-[(1R)-1-(5-Metylpyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), (1R)-1-(5-metylpyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (95mg, 0,55mmol), TEA (0,08ml, 0,59mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (3,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,15 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 93mg (hiệu suất 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,50 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,20 - 2,31 (m, 4 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 5,12 - 5,24 (m, 2 H) 7,30 (d, *J*=7,86 Hz, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 9,00 (d, *J*=7,86 Hz, 1 H).

Ví dụ 29: N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

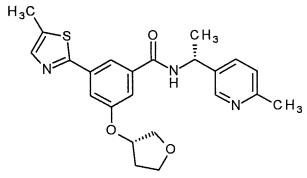


Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), ((1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin dihydroclorua (116mg, 0,55mmol), TEA (0,16ml, 1,18mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất

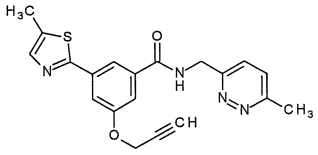
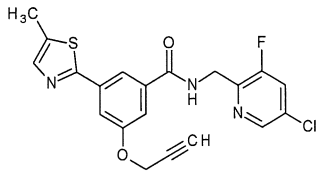
thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,04 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 50mg (hiệu suất 30%).

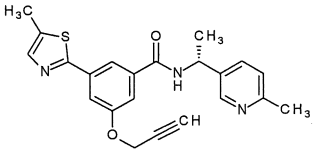
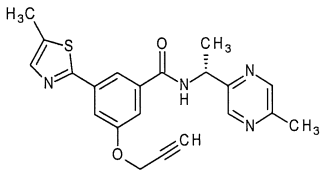
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,97 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,17 - 5,28 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,94 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=7,35 Hz, 1 H).

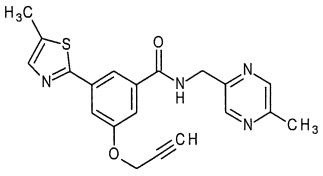
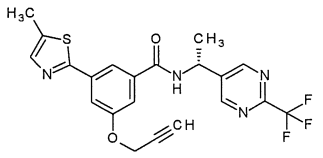
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

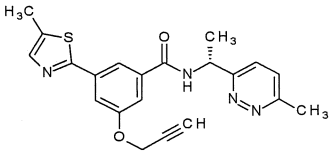
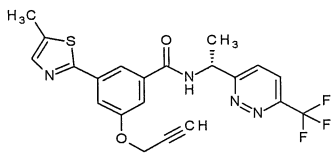
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
30		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,05 (ddd, J = 5,9, 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,87 phút, MS (ESIpos): m/z = 424,4 $(M+H)^+$.

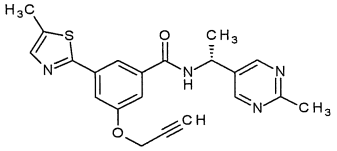
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 1, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
31		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,16 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,54 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,51 phút, MS (ESIpos): m/z = 379,1 $(M+H)^+$.
32		N-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 4,83 – 4,81 (m, 4H), 2,57 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 416,0 $(M+H)^+$.

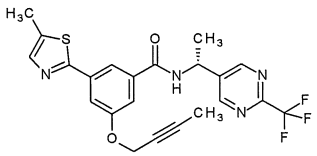
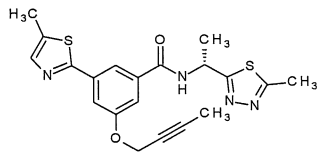
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
33		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,32 (p, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,99 phút, MS (ESIpos): m/z = 392,1 $(M+H)^+$.
34		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Benzen-d6): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 393,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
35		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,78 phút, MS (ESIpos) m/z = 379 $(M+H)^+$.
36		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,97 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,54 phút, MS (ESIpos) m/z = 447 $(M+H)^+$.

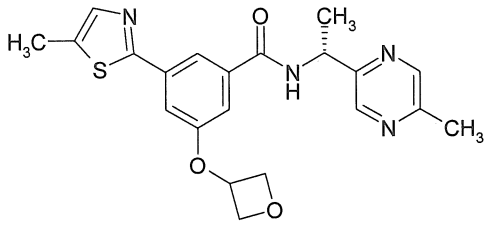
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
37		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,64 phút, MS (ESIpos) m/z = 437 $(M+H)^+$
38		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
39		N-[(1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,95 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 5,17 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích A) Rt = 1,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 393,1 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
40		3-(But-2-yn-1-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,94 (s, 2H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,74 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,87 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,478 phút, MS (ESIpos): m/z = 461,1 $(M+H)^+$.
41		3-(But-2-yn-1-yloxy)-N-[(1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,61 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,80 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,11 phút, MS (ESIpos): m/z = 413 $(M+H)^+$.

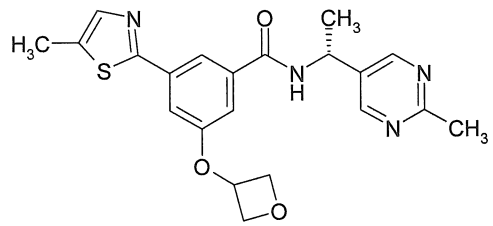
Ví dụ 42: N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (81mg, 0,28mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin (44mg, 0,32mmol), DIPEA (144mg, 1,11mmol) và HATU (148mg, 0,39mmol) được hòa tan trong DMF (3,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,00 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 20mg (hiệu suất 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 4,95 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H) 5,23 (s, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 7,37 (t, *J*=1,52 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H).

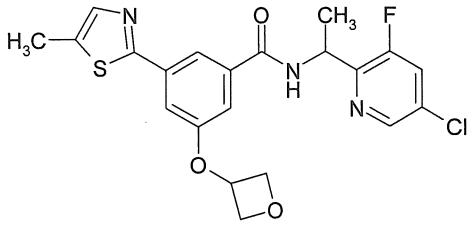
Ví dụ 43: N-[(1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (73mg, 0,25mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin dihydroclorua (58mg, 0,28mmol), DIPEA (0,17ml, 1,0mmol) và HATU (133mg, 0,35mmol) được hòa tan trong DMF (3,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,93 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 48mg (hiệu suất 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,55 - 4,62 (m, 2 H) 4,91 - 4,99 (m, 2 H) 5,16 (t, *J*=7,22 Hz, 1 H) 5,41 - 5,50 (m, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,65 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,07 (d, *J*=7,35 Hz, 1 H).

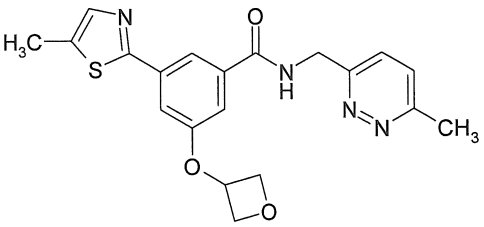
Ví dụ 44: N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (74mg, 0,25mmol), (+/-) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etanamin (49mg, 0,28mmol), DIPEA (131mg, 1,02mmol) và HATU (136mg, 0,36mmol) được hòa tan trong DMF (3,4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,24 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 50mg (hiệu suất 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,95 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 5,36 - 5,49 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=9,89, 2,03 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 9,12 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

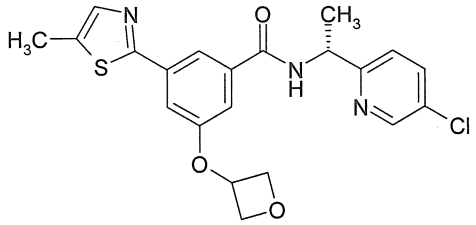
Ví dụ 45: N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (73mg, 0,25mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (34mg, 0,27mmol), DIPEA (129mg, 1,0mmol) và HATU (133mg, 0,35mmol) được hòa tan trong DMF (3,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,87 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 40mg (hiệu suất 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,61 (s, 3 H) 4,59 (dd, J=7,86, 4,82 Hz, 2 H) 4,73 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=6,84 Hz, 2 H) 5,40 - 5,50 (m, 1 H) 7,36 (dd, J=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=2,53, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,65 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,41 (t, J=5,96 Hz, 1 H).

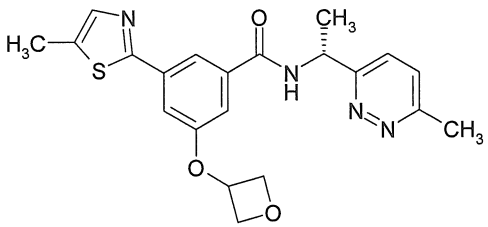
Ví dụ 46: N-[(1R)-1-(5-Clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (81mg, 0,28mmol), (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etanamin hydroclorua (59mg, 0,31mmol), DIPEA (144mg, 1,11mmol) và HATU (148mg, 0,39mmol) được hòa tan trong DMF (3,7ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,17 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 20mg (hiệu suất 17%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 4,59 (ddd, J=7,16, 4,63, 2,66 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 5,19 (t, J=7,22 Hz, 1 H) 5,42 - 5,50 (m, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,62, 2,53 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 9,09 (d, J=7,35 Hz, 1 H).

Ví dụ 47: N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

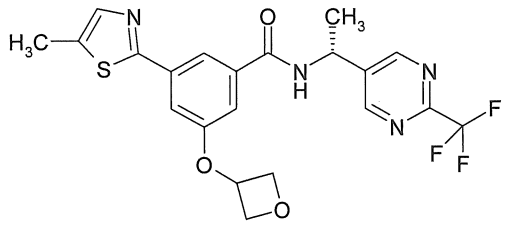


Hợp chất trung gian 5F (72mg, 0,25mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin hydroclorua (Hợp chất trung gian XV, 47mg, 0,27mmol), DIPEA (128mg,

0,99mmol) và HATU (132mg, 0,35mmol) được hòa tan trong DMF (3,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,92 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 30mg (hiệu suất 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,59 (ddd, J=7,10, 4,44, 2,91 Hz, 2 H) 4,96 (t, J=6,72 Hz, 2 H) 5,36 (t, J=7,35 Hz, 1 H) 5,46 (t, J=5,32 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=1,27 Hz, 1 H) 9,16 (d, J=7,60 Hz, 1 H).

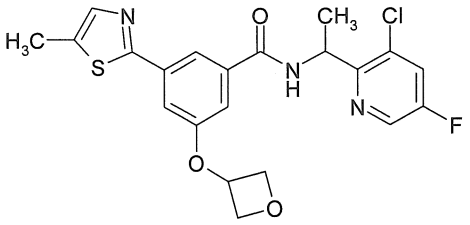
Ví dụ 48: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflo-metyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5F (76mg, 0,26mmol), hợp chất trung gian VI (65mg, 0,29mmol), DIPEA (135mg, 1,04mmol) và HATU (139mg, 0,36mmol) được hòa tan trong DMF (3,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 80mg (hiệu suất 65%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,96 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 5,29 (s, 1 H) 5,46 (t, J=4,94 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=1,01 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,18 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

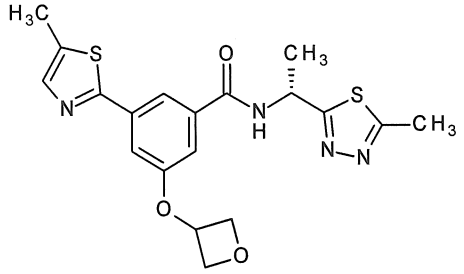
Ví dụ 49: N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5F (79mg, 0,27mmol), (+/-) 1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etanamin (52mg, 0,30mmol), DIPEA (140mg, 1,08mmol) và HATU (144mg, 0,38mmol) được hòa tan trong DMF (3,6ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,24 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 60mg (hiệu suất 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 4,54 - 4,62 (m, 2 H) 4,95 (t, J=6,82 Hz, 2 H) 5,41 - 5,48 (m, 1 H) 5,53 (t, J=7,07 Hz, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=1,52 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 9,09 (d, J=7,07 Hz, 1 H).

Ví dụ 50: N-[(1R)-1-(5-Metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

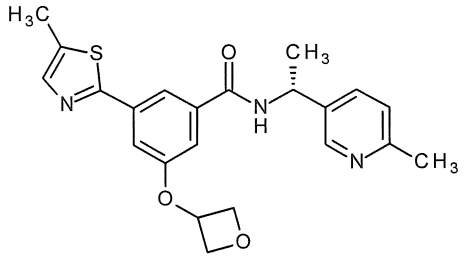


Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzoic (58,3mg, 0,2mmol), (1R)-1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etanamin hydroclorua (43mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,174ml, 1,0mmol) được hòa tan trong DCM (2ml). T3P (0,23ml, 0,4mmol, dung dịch 50% trong EtOAc) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng NaOH 2M (2ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan-axeton, 0 đến 1:1) để thu được 44,7mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 7,87 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 7,4, 5,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,61 phút, MS (ESIpos): m/z = 417 $(M+H)^+$.

Ví dụ 51: N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit

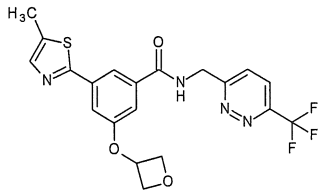


Axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzoic (210mg, 0,72mmol), (1R)-1-(6-metylpyridin-3-yl)etanamin (37mg, 0,27mmol), DIPEA (191µl, 1,1mmol) và HATU (125mg, 0,33mmol) được hòa tan trong DCM (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (1ml), rửa bằng nước (1ml), làm khô (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô hai lần bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 16,8mg (hiệu suất 6%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

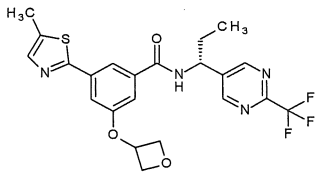
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] = 8,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 2H), 5,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,76 phút, MS (ESIpos): m/z = 409 $(M+H)^+$.

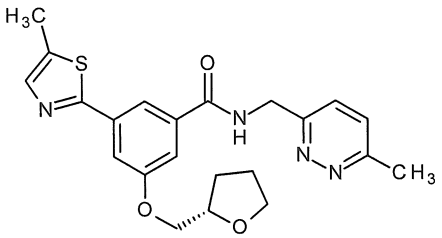
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 1, hợp chất theo ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
52		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]metyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,91 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 4H), 4,77 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,97 phút, MS (ESIpos) m/z = 451 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, hợp chất theo ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
53		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,31 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 479 $(M+H)^+$.

Ví dụ 54: N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit



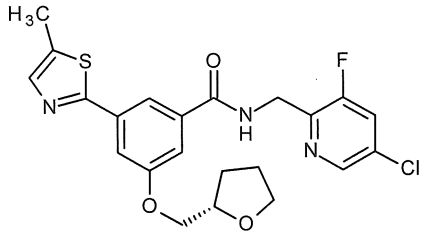
Hỗn hợp của axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (100mg, 0,313mmol), (6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (46mg, 0,376mmol), HATU (142mg, 0,376mmol) và DIPEA (60mg, 0,47mmol) trong DCM (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silic dioxit,

rửa giải bằng 100% EtOAc sau đó là 1 - 6% MeOH trong DCM) để thu được 110mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,29 (qd, J = 6,8, 4,3 Hz, 1H), 4,04 (h, J = 5,8 Hz, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,50 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,07 (dtd, J = 12,4, 7,6, 5,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,76 (dq, J = 12,2, 7,0 Hz, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,53 phút, MS (ESIpos): m/z = 424 (M+H)+.

Ví dụ 55: N-[(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

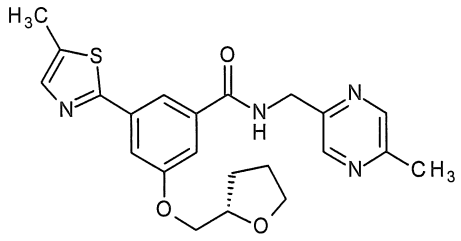


Hỗn hợp của axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (100mg, 0,313mmol), (5-clo-3-flopyridin-2-yl)metanamin hydroclorua (74mg, 0,376mmol), HATU (143mg, 0,376mmol) và DIPEA (101mg, 0,783mmol) trong DCM (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 95,2mg (hiệu suất 64%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 4H), 4,81 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 2H), 4,32 (qd, J = 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,95 (dt, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,77 (ddt, J = 12,2, 8,4, 7,1 Hz, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,53 phút, MS (ESIpos): m/z = 461 (M+H)+.

Ví dụ 56: N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

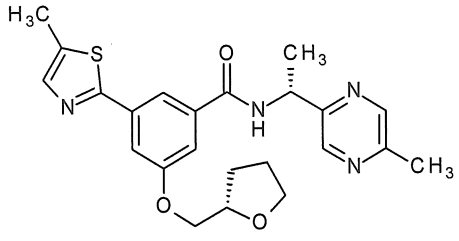


Bổ sung HATU (70,0mg, 0,184mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (49mg, 0,15mmol), 1-(5-metylpyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (26,9mg, 0,169mmol), DIPEA (0,107µl, 0,614mmol) và DMAP (3,7mg, 0,03mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 39,8mg (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,31 (qd, *J* = 6,9, 3,9 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 3,9 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,95 (dt, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,79 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,1 (M^+H)+.

Ví dụ 57: N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

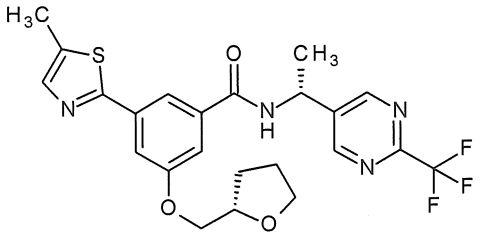


Bổ sung HATU (70,0mg, 0,184mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (49mg, 0,15mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua (29,3mg, 0,169mmol), DIPEA (0,107µl, 0,614mmol) và DMAP (3,7mg, 0,03mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 29,7mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thủy tinh màu cam.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,31 (qd, J = 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,7, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 3,95 (dt, J = 8,3, 6,7 Hz, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 (dtd, J = 12,4, 7,7, 7,2, 5,5 Hz, 1H), 1,97 (tq, J = 15,8, 6,0, 5,2 Hz, 2H), 1,76 (ddd, J = 15,6, 12,3, 7,1 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,1 (M+H)+.

Ví dụ 58: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

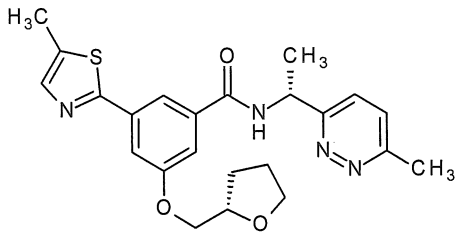


Bổ sung HATU (70,0mg, 0,184mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (49mg, 0,15mmol), hợp chất trung gian VI (38,4mg, 0,169mmol), DIPEA (0,107µL, 0,614mmol) và DMAP (3,7mg, 0,03mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Vật chất này được tinh chế tiếp bằng cách nghiền bằng axetonitril để thu được 17,5mg (hiệu suất 23%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (qd, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 3,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 9,7, 6,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,09 (dtd, *J* = 12,3, 7,6, 7,2, 5,4 Hz, 1H), 1,97 (qt, *J* = 12,1, 5,8 Hz, 2H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,59 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 (M+H)+.

Ví dụ 59: N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit



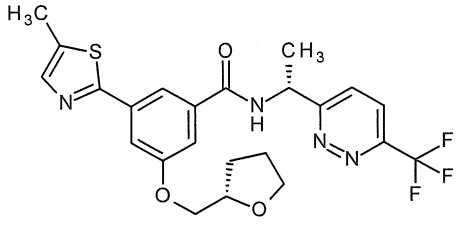
Bổ sung HATU (70,0mg, 0,184mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (49mg, 0,15mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin hydroclorua (29,3mg, 0,169mmol), DIPEA (0,107µl, 0,614mmol) và DMAP (3,7mg, 0,03mmol) trong DCM (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (3ml) và chiết lại lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Làm khô các

lớp hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Vật chất này được tinh chế tiếp bằng cách nghiền bằng axetonitril để thu được 31,9mg (hiệu suất 47%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,08 (qd, J = 9,7, 5,2 Hz, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,97 (qt, J = 12,3, 6,7 Hz, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,67 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 60: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit



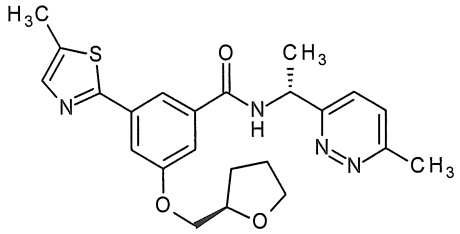
Bổ sung HATU (71mg, 0,187mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzoic (50mg, 0,157mmol), (1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etanamin hydroclorua (39mg, 0,171mmol) và DIPEA (109µl, 0,626mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (1ml) và rửa bằng nước (2 x 2ml). Chiết lại pha nước bằng DCM (2ml) và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 34,7mg (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,34

(m, 2H), 5,53 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (qd, J = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 2,45 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,50 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 (M+H)+.

Ví dụ 61: N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

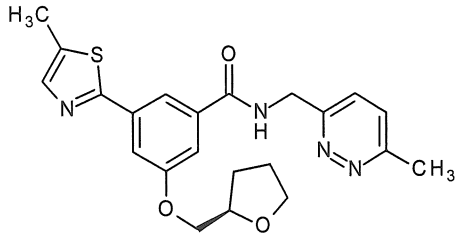


Bổ sung HATU (60mg, 0,158mmol)vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]benzoic (40mg, 0,125mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin hydroclorua (29mg, 0,167mmol) và DIPEA (87µl, 0,499mmol) trong DCM (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng DCM (10ml) và nước (10ml). Chiết lại lớp nước bằng DCM (10ml) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 45mg (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,49 – 5,40 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,66 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,66 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,1 (M+H)+.

Ví dụ 62: N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit

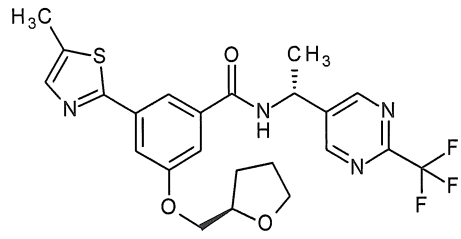


Bổ sung HATU (60mg, 0,158mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]benzoic (40mg, 0,125mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (25mg, 0,203mmol) và DIPEA (87µl, 0,499mmol) trong DCM (2ml). Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng DCM (10ml) và nước (10ml). Chiết lại lớp nước bằng DCM (10ml) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 44mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7,89 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 2H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,55 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,2 (M+H)+.

Ví dụ 63: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



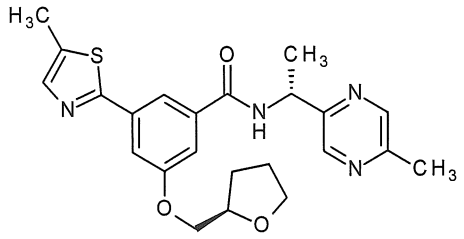
Bổ sung HATU (60mg, 0,158mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]benzoic (40mg, 0,125mmol), hợp chất trung gian VI (33mg, 0,190mmol) và DIPEA (87µl, 0,499mmol) trong DCM (2ml). Khuấy phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng DCM (10ml)

và nước (10ml). Chiết lại lớp nước bằng DCM (10ml) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 42mg (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, J = 7,3, 6,6 Hz, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 4H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,60 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 (M+H)+.

Ví dụ 64: N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit



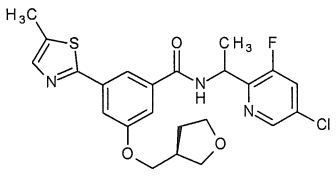
Bổ sung HATU (60mg, 0,158mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metoxy]benzoic (40mg, 0,125mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua (33mg, 0,190mmol) và DIPEA (87µl, 0,499mmol) trong DCM (2ml). Khuấy phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó pha loãng bằng DCM (10ml) và nước (10ml). Chiết lại lớp nước bằng DCM (10ml) và làm khô các lớp hữu cơ gom lại (bằng Na_2SO_4) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được 49mg (hiệu suất 85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

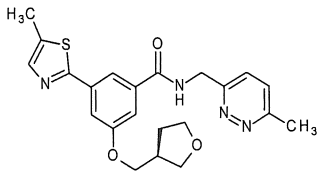
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,88 –

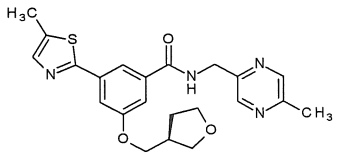
3,81 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

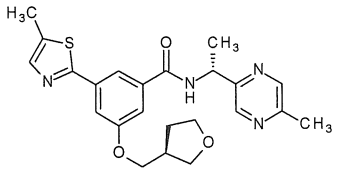
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,1 (M+H)+.

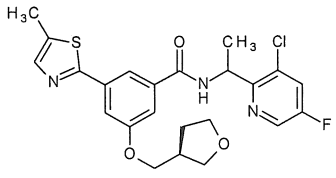
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

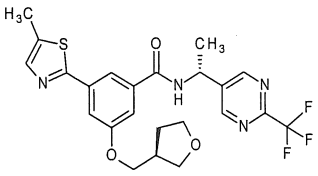
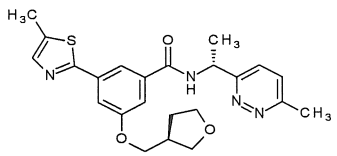
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
65		N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,66 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 9,0, 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,00 (td, J = 8,9, 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,83 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,79 phút, MS (ESIpos): m/z = 476,1 $(M+H)^+$.

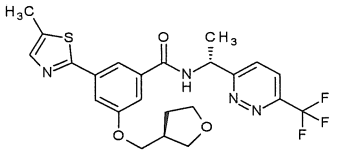
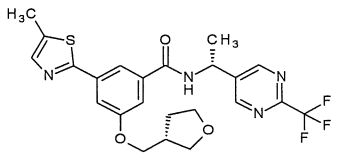
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
66		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,78 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,50 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,1 $(M+H)^+$.

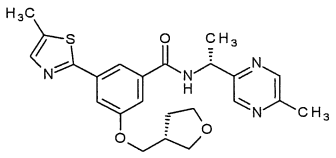
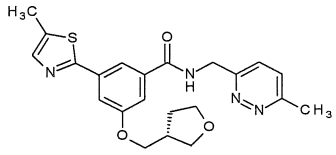
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
67		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,75 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,77 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,1$(M+H)^+$.

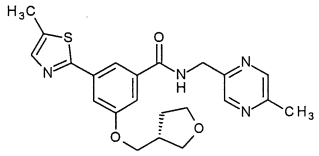
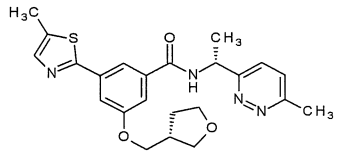
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
68		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,82 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,79 (dt, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 (dtd, J = 13,6, 8,2, 5,6 Hz, 1H), 1,78 (td, J = 12,7, 6,9 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,99 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,2 $(M+H)^+$.

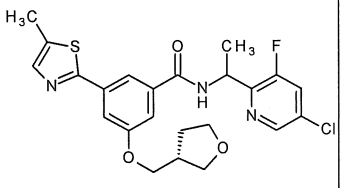
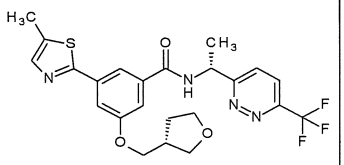
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
69		N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,76 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 9,4, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (td, J = 8,9, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt_t = 3,79 phút, MS (ESIpos): m/z = 476,1 $(M+H)^+$.

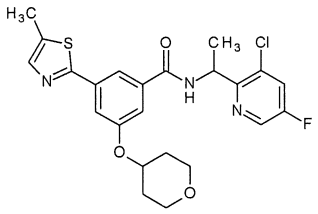
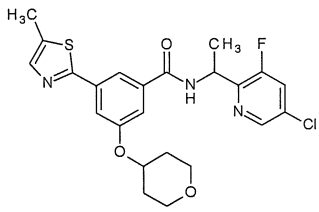
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
70		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 3H), 3,77 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 2,73 (dt, J = 14,0, 7,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,55 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 $(M+H)^+$.
71		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 – 3,86 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,55 phút, MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

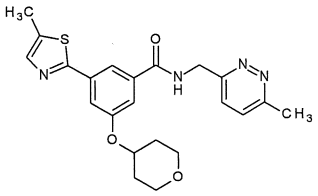
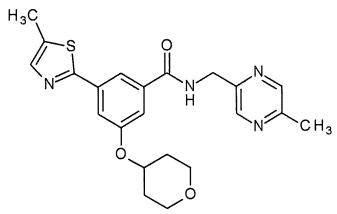
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
72		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J ≈ 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 5,61 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 4H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (dq, J = 13,6, 6,9, 6,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 $(M+H)^+$.
73		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,85 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 0H), 1,79 – 1,68 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 493 $(M+H)^+$.

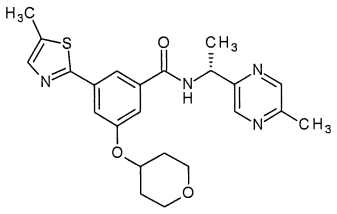
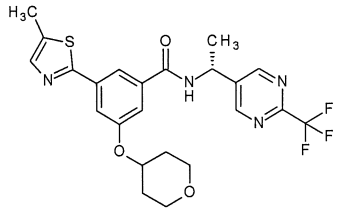
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
74		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,86 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,5, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.
75		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,96 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,12 – 3,88 (m, 4H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,60 phút, MS (ESIpos): m/z = 425 $(M+H)^+$.

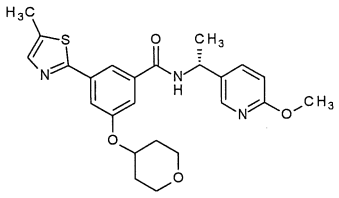
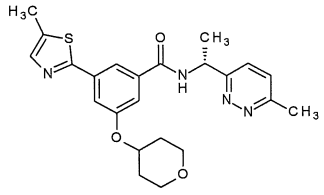
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
76		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,08 – 3,86 (m, 4H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,3, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,81 phút, MS (ESIpos): m/z = 425 $(M+H)^+$.
77		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,86 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,6, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,70 phút, MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

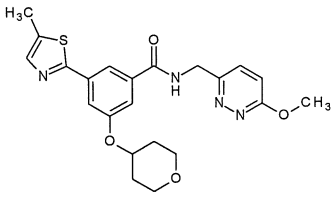
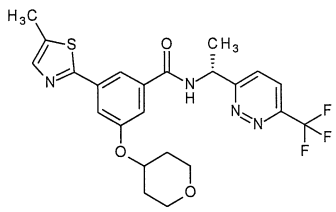
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
78		N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy] benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 5,66 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 4H), 3,80 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 2,77·(hept, J = 6,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,13 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (dq, J = 12,8, 7,0 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,55 phút, MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$.
79		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,86 (m, 4H), 3,79 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H),·2,75 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,12 (dtd, J = 13,4, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1$(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
80		N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 5,81 – 5,71 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,54 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,77 phút, MS (ESIpos): m/z = 476,1 $(M+H)^+$.
81		N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,78 phút, MS (ESIpos): m/z = 476,1 $(M+H)^+$.

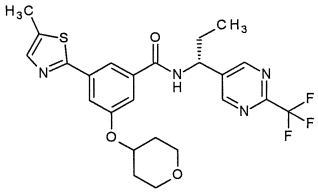
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
82		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,2 $(M+H)^+$.
83		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,58 – 8,54 (m, 1H), 8,44 – 8,40 (m, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2727 phút, MS (ESIpos): m/z = 425,1 $(M+H)^+$.

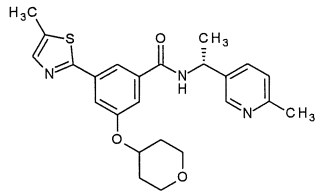
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
84		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 – 8,51 (m, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,97 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,2 $(M+H)^+$.
85		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,52 phút, MS (ESIpos): m/z = 493,1 $(M+H)^+$.

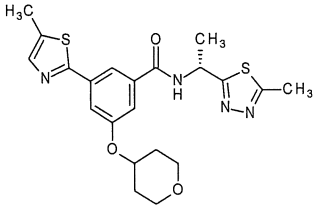
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
86		N-[(1R)-1-(6-Metoxypyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,35 – 5,26 (m, 1H), 4,64 (dt, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 454,1 $(M+H)^+$.
87		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,45 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,61 (ddt, J = 8,8, 5,5, 2,8 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 28,7 Hz, 2H), 1,82 (ddt, J = 12,6, 8,0, 4,1 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,61 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
88		N-[(6-Metoxypyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,66 (dq, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,2, 3,2 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,82 (dtd, J = 12,0, 8,1, 3,8 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,82 phút, MS (ESIpos): m/z = 441,1 $(M+H)^+$.
89		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (dq, J = 9,9, 5,4, 4,9 Hz, 2H), 3,60 (ddt, J = 11,6, 6,2, 2,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,79 (dd, J = 28,1, 5,6 Hz, 5H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,44 phút, MS (ESIpos): m/z = 492,0 $(M+H)^+$.

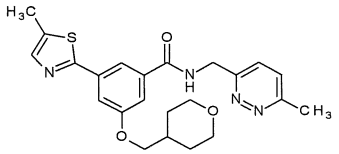
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

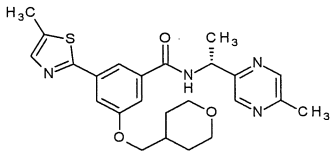
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
90		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]propyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,91 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (tt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,10 – 1,97 (m, 4H), 1,81 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,74 phút, MS (ESIpos): m/z = 507,3 $(M+H)^+$.

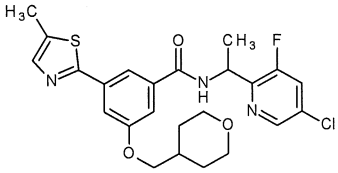
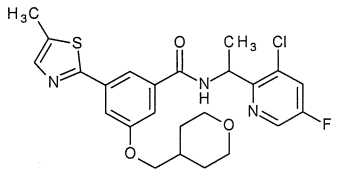
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
91		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,64 (tt, J = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 10,4, 4,5 Hz, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 2H), 1,81 (ddq, J = 12,8, 8,4, 4,0 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 438,1 $(M+H)^+$.

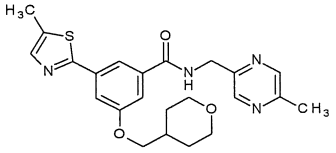
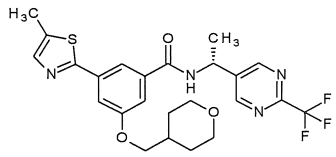
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
92		N-[(1R)-1-(5-Metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,7, 8,4, 3,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) 99% ở Rt = 2,87 phút, MS (ESIpos): m/z = 445,2 $(M+H)^+$.

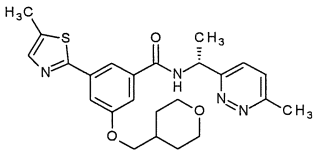
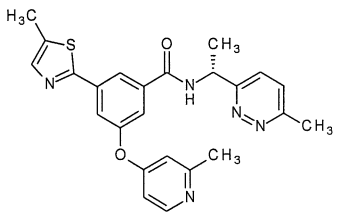
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 1, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

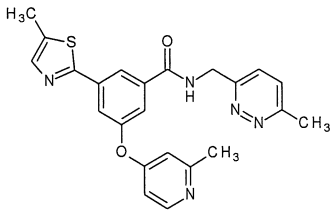
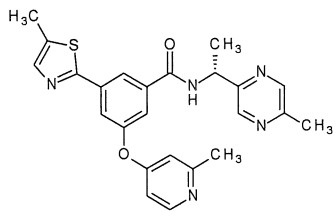
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
93		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,46 (ddd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,69 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,2 $(M+H)^+$.

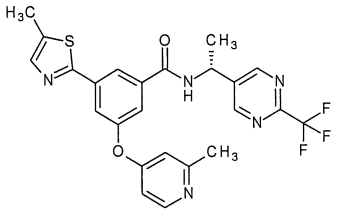
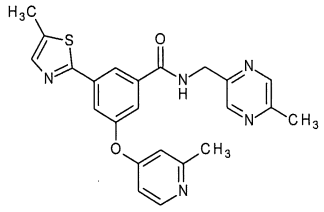
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
94		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,77 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,48 (qd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 453,2 $(M+H)^+$.

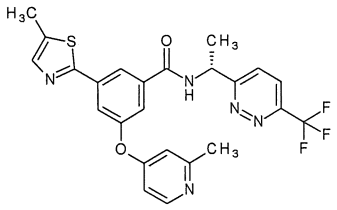
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
95		N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,66 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,48 (qd, J = 12,2, 4,7 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,73 phút, MS (ESIpos): m/z = 507 $(M+H)^+$.
96		N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,75 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 (tdd, J = 15,6, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 1,52 – 1,43 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,97 phút, MS (ESIpos): m/z = 490,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
97		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,93 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,48 (ddd, J = 12,1, 4,5 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 439,2 $(M+H)^+$.
98		3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy) -N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (qd, J = 12,2, 4,6 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,72 phút, MS (ESIpos): m/z = 507,1 $(M+H)^+$.

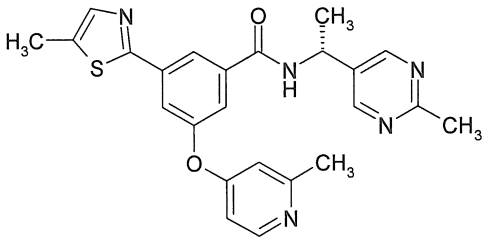
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
99		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 5H), 1,47 (qd, J = 12,2, 4,4 Hz, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,84 phút, MS (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$.
100		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 2H), 5,45 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 2,87 phút, MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
101		N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,73 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 2,80 phút, MS (ESIpos): m/z = 432,1 $(M+H)^+$.
102		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 5,45 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 446,1$(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
103		3-[(2-Metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,94 (s, 2H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 500,1 $(M+H)^+$.
104		N-[(5-Metylpyrazin-2-yl)metyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,73 (dt, J = 8,1, 2,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,52 (s, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 2,90 phút, MS (ESIpos): m/z = 432,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
105		3-[(2-Metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,38 (dd, J = 5,3, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 5,60 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 6H), 1,93 (d, J = 7,1 Hz, 0H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 106: 3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit



Axit 3-bromo-5-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]benzoic

Hợp chất trung gian 1 (2,3g, 9,95mmol), 4-bromo-2-metylpyridin (2,05g, 11,95mmol) và Cs_2CO_3 (19,5g, 59,7mmol) trong DMF (150ml) được khuấy ở 120°C trong 48 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu trên, 1,1g (hiệu suất 36%).

3-Bromo-5-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]benzamit

Axit 3-bromo-5-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]benzoic (273mg, 0,89mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin dihydroclorua (205mg, 0,97mmol), DIPEA (0,76ml, 4,4mmol) và HATU (371mg, 0,97mmol) được hòa tan trong DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin dihydroclorua (205mg, 0,97mmol), DIPEA (0,76ml, 4,4mmol) và HATU (371mg, 0,97mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu trên.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 5,13 (s, 1 H) 6,78 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J*=1,39 Hz, 2 H) 7,99 (t, *J*=1,64 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 8,69 (s, 2 H) 9,03 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H).

Axit (3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-{[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]carbamoyl}phenyl)boronic

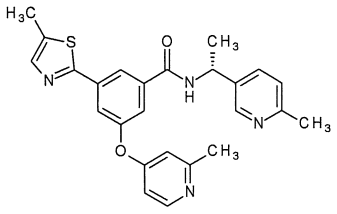
3-Bromo-5-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]benzamit (0,97g, độ tinh khiết 77%, 1,75mmol), bis(pinacolato)diboran (1,11g, 4,37mmol) và kali axetat (0,58g, 5,94mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan. Pd(dppf)Cl_2,CH_2Cl_2 (80mg, 0,1mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu trên, 96mg (hiệu suất 14%).

3-[(2-Metylpyridin-4-yl)oxy]-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

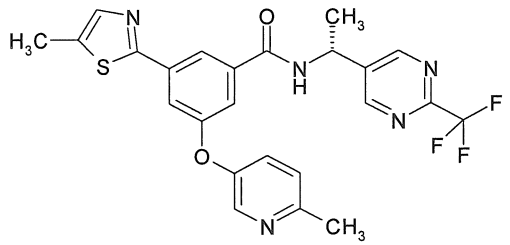
Axit (3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-{[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]carbamoyl}phenyl)boronic (96mg, 0,24mmol) và 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (65mg, 0,37mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (0,59ml) và THF (4ml). Pd(dppf)Cl_2,CH_2Cl_2 (30mg, 0,04mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,03 phút) để thu được hợp chất nêu trên, 27mg (hiệu suất 25%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, *J*=7,16 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 5,17 (s, 1 H) 6,84 (dd, *J*=5,65, 2,45 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,13 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,37 (d, *J*=5,65 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,14 (d, *J*=7,35 Hz, 1 H).

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 1, hợp chất theo ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
107		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-[(2-metylpyridin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,4 Hz, 0H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,37 (m, 0H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 – 6,62 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 2,45 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,25 phút, MS (ESIpos): m/z = 445,2 $(M+H)^+$.

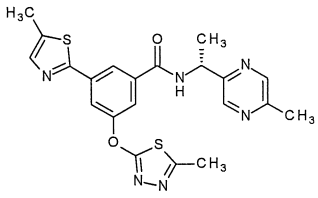
Ví dụ 108: 3-[(6-Metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

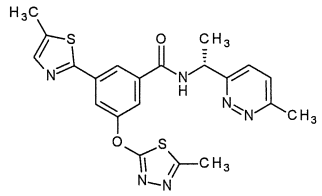
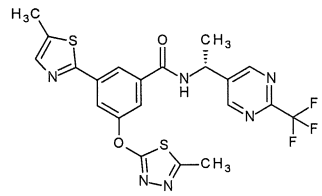


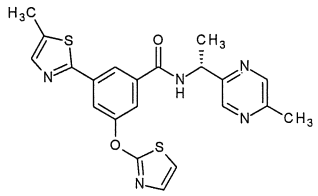
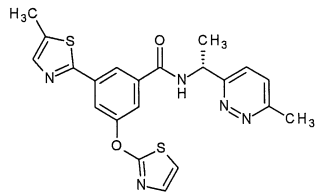
Hợp chất trung gian 5N (375mg, 1,15mmol), hợp chất trung gian VI (242mg, 1,26mmol), DIPEA (0,8ml, 4,6mmol) và HATU (612mg, 1,61mmol) được hòa tan trong DMF (13,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Vật chất thô được chiết ba lần bằng EE và bay hơi đến khô lần nữa. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,16 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 18,5mg (hiệu suất 3,2%).

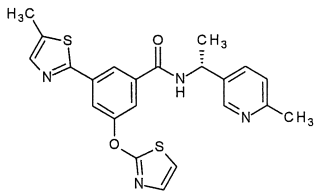
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 5,24 - 5,33 (m, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J*=8,49, 2,91 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J*=1,39 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 8,12 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 9,11 (s, 2 H) 9,23 - 9,29 (m, 1 H).

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ sau đây được điều chế bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

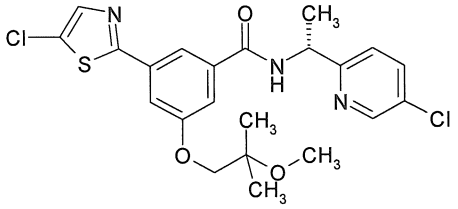
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
109		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,82 phút, MS (ESIpos): m/z = 453,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
110		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,21 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,79 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,48 phút, MS (ESIpos): m/z = 453,2 $(M+H)^+$.
111		3-[(5-Metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,41 phút, MS (ESIpos): m/z = 507,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
112		N-[(1R)-1-(5-Metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,43 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,04 phút, MS (ESIpos): m/z = 438,1 $(M+H)^+$.
113		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,19 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,50 – 5,43 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,77 phút, MS (ESIpos): m/z = 438,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
114		N-[(1R)-1-(6-Metylpyridin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(1,3-thiazol-2-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,56 (s, 1H), 8,11 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,33 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 437,0 $(M+H)^+$.

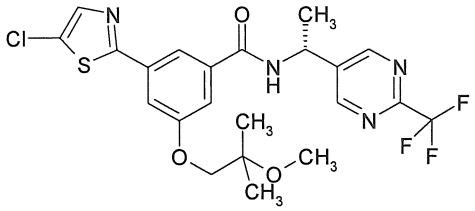
Ví dụ 115: N-[(1R)-1-(5-Clopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5Q (115mg, 0,34mmol), (1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)etanamin dihydroclorua (77mg, 0,34mmol), DIPEA (0,23ml, 1,35mmol) và HATU (179mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,44 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 81mg (hiệu suất 50%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,25 (s, 6 H) 1,53 (d, J=6,97 Hz, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,19 (d, J=7,16 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,90 (dd, J=8,48, 2,45 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=1,41 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,58 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=7,54 Hz, 1 H).

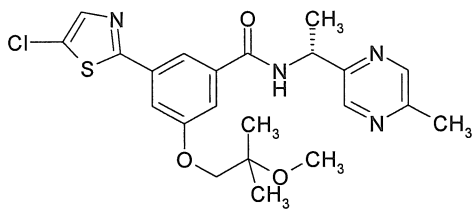
Ví dụ 116: 3-(5-Clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5Q (115mg, 0,34mmol), hợp chất trung gian VI (77mg, 0,34mmol), DIPEA (0,23ml, 1,35mmol) và HATU (179mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,41 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này 97mg (hiệu suất 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 - 1,25 (m, 6 H) 1,61 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,93 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,18 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

Ví dụ 117: 3-(5-Clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]benzamit

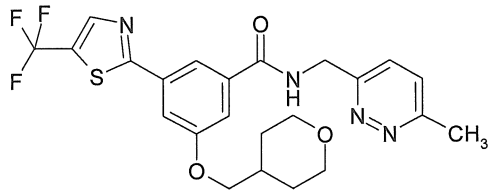


Hợp chất trung gian 5Q (115mg, 0,34mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua (58mg, 0,34mmol), DIPEA (0,23ml, 1,35mmol) và HATU (179mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất

thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,28 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 38mg (hiệu suất 23%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,23 - 1,25 (m, 6 H) 1,55 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,19 - 5,28 (m, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 7,95 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 8,56 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 9,08 - 9,14 (m, 1 H).

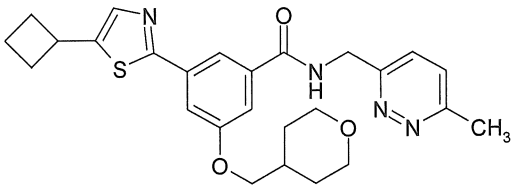
Ví dụ 118: N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-[5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamit



Hợp chất trung gian 5R (độ tinh khiết 55%, 110mg, 0,156mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (19mg, 0,156mmol), DIPEA (0,11ml, 0,63mmol) và HATU (83mg, 0,22mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,19 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 14mg (hiệu suất 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 - 1,43 (m, 2 H) 1,70 (br. s., 2 H) 1,97 - 2,12 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J*=11,12, 3,28 Hz, 2 H) 4,00 (d, *J*=6,32 Hz, 2 H) 4,74 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H) 7,54 (s, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,12 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,51 - 8,64 (m, 1 H) 9,43 (s, 1 H).

Ví dụ 119: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

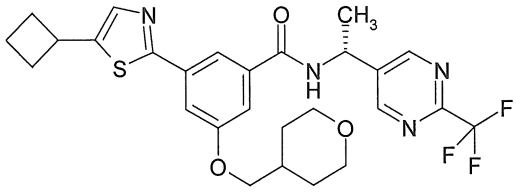


Hợp chất trung gian 5S (53mg, 0,14mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (18mg, 0,14mmol), DIPEA (0,1ml, 0,57mmol) và HATU (76mg, 0,2mmol) được hòa

tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,22 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 31mg (hiệu suất 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,30 - 1,43 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,14 (d, *J*=2,53 Hz, 2 H) 2,43 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,35 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 3,96 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H) 4,73 (d, *J*=5,83 Hz, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 7,68 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 9,35 - 9,42 (m, 1 H).

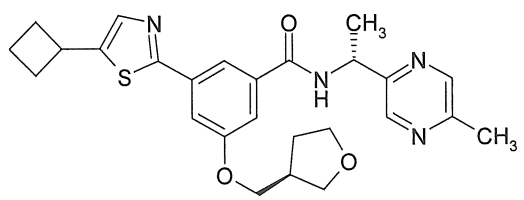
Ví dụ 120: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5S (53mg, 0,14mmol), hợp chất trung gian VI (27mg, 0,14mmol), DIPEA (0,1ml, 0,57mmol) và HATU (76mg, 0,2mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,47 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 40mg (hiệu suất 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,61 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 1,67 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,39 - 2,47 (m, 2 H) 3,35 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 3,97 (d, *J*=6,32 Hz, 2 H) 5,25 - 5,35 (m, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 7,55 - 7,58 (m, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,94 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,13 - 9,16 (m, 1 H).

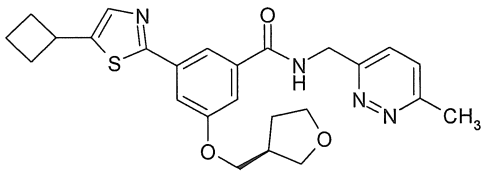
Ví dụ 121: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5T (150mg, 0,42mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin dihydroclorua (105mg, 0,5mmol), TEA (0,09ml, 0,63mmol) và HATU (175mg, 0,46mmol) được hòa tan trong DMSO (4,2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,31 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 38mg (hiệu suất 19%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 (dd, J=10,65, 9,38 Hz, 2 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,44 (dt, J=8,24, 3,11 Hz, 2 H) 2,47 - 2,49 (m, 3 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 3,58 (dd, J=8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,68 (d, J=7,10 Hz, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 3 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 5,24 (s, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 9,09 (d, J=7,35 Hz, 1 H).

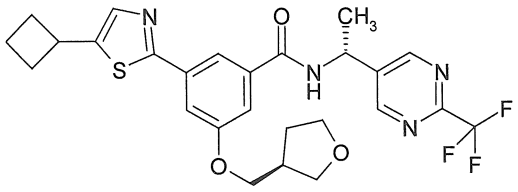
Ví dụ 122: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5T (150mg, 0,42mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin hydroclorua (93mg, 0,58mmol), TEA (0,09ml, 0,63mmol) và HATU (175mg, 0,46mmol) được hòa tan trong DMF (4,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,19 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 13mg (hiệu suất 6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,70 (dd, J=13,31, 5,96 Hz, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,57 (dd, J=8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,67 (q, J=7,69 Hz, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 3 H) 3,97 - 4,12 (m, 2 H) 4,73 (d, J=5,83 Hz, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,68 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 9,39 (t, J=5,83 Hz, 1 H).

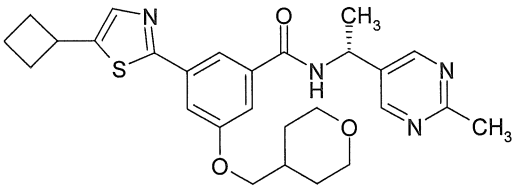
Ví dụ 123: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5T (150mg, 0,42mmol), hợp chất trung gian VI (104mg, 0,46mmol), TEA (0,09ml, 0,63mmol) và HATU (175mg, 0,46mmol) được hòa tan trong DMSO (4,2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,42 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 100mg (hiệu suất 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 (td, J=9,06, 1,90 Hz, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 3,57 (dd, J=8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 3 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,95 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,16 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

Ví dụ 124: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

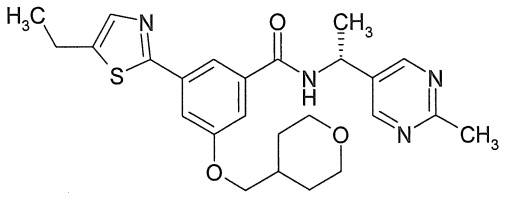


Hợp chất trung gian 5S (53mg, 0,14mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (20mg, 0,14mmol), DIPEA (0,1ml, 0,57mmol) và HATU (76mg, 0,2mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,28 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 21mg (hiệu suất 29%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,55 (d, J=7,33 Hz, 3 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,15 (s, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,35 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 2 H)

3,96 (d, *J*=6,32 Hz, 2 H) 5,13 - 5,23 (m, 1 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (dd, *J*=2,40, 1,64 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 7,93 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,01 - 9,06 (m, 1 H).

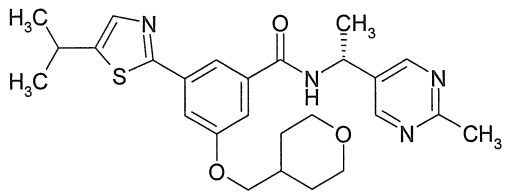
Ví dụ 125: 3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5U (50mg, 0,14mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (20mg, 0,14mmol), DIPEA (0,1ml, 0,58mmol) và HATU (77mg, 0,2mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,16 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 23mg (hiệu suất 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,37 (dd, *J*=12,55, 4,18 Hz, 2 H) 1,55 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,84 - 2,95 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J*=11,15, 3,04 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J*=6,34 Hz, 2 H) 5,17 (t, *J*=7,22 Hz, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,53 - 7,56 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,91 (t, *J*=1,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,04 (d, *J*=7,35 Hz, 1 H).

Ví dụ 126: N-[(1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzamit

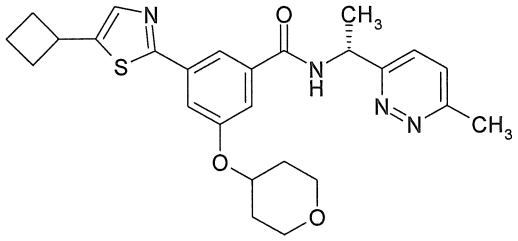


Hợp chất trung gian 5V (70mg, 0,19mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (27mg, 0,19mmol), DIPEA (0,14ml, 0,78mmol) và HATU (103mg, 0,27mmol) được hòa tan trong DMF (2,5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn

lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,23 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 11mg (hiệu suất 11%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H) 1,37 (d, *J*=8,62 Hz, 2 H) 1,55 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,70 (d, *J*=10,65 Hz, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 2,57 - 2,60 (m, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,89 (dd, *J*=11,41, 2,28 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J*=6,34 Hz, 2 H) 5,10 - 5,23 (m, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,68 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,92 (t, *J*=1,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 8,99 - 9,09 (m, 1 H).

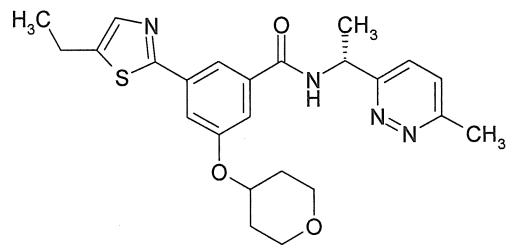
Ví dụ 127: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5W (57mg, 0,16mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin dihydroclorua (37mg, 0,17mmol), TEA (0,03ml, 0,24mmol) và HATU (66mg, 0,17mmol) được hòa tan trong DMSO (1,6ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 27mg (hiệu suất 36%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,56 - 1,69 (m, 5 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 3 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 3,76 - 3,91 (m, 3 H) 4,76 (s, 1 H) 5,32 - 5,41 (m, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 7,96 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H).

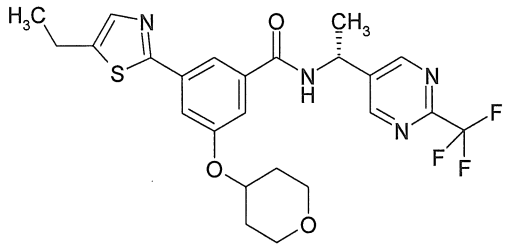
Ví dụ 128: 3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit



Hợp chất trung gian 5X (62mg, 0,19mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin dihydroclorua (43mg, 0,21mmol), TEA (0,04ml, 0,28mmol) và HATU (78mg, 0,21mmol) được hòa tan trong DMSO (1,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 12mg (hiệu suất 14%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,55 - 1,69 (m, 5 H) 2,00 (d, J=11,15 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,85 - 2,96 (m, 2 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 5,36 (t, J=7,22 Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,67 (s, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 1 H) 9,13 (d, J=7,60 Hz, 1 H).

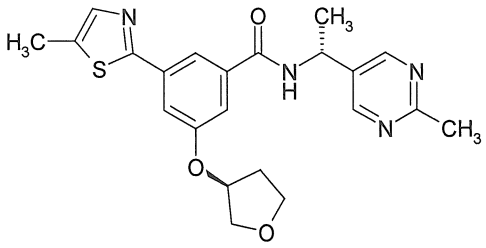
Ví dụ 129: 3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5X (62mg, 0,19mmol), hợp chất trung gian VI (47mg, 0,21mmol), TEA (0,04ml, 0,28mmol) và HATU (78mg, 0,21mmol) được hòa tan trong DMSO (1,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 15mg (hiệu suất 16%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,57 - 1,68 (m, 5 H) 2,00 (dd, J=12,42, 2,53 Hz, 2 H) 2,90 (qd, J=7,48, 0,89 Hz, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 2 H) 3,81 - 3,90 (m, 2 H) 4,71 - 4,81 (m, 1 H) 5,29 (t, J=7,10 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,68 (t, J=1,01 Hz, 1 H) 7,93 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,15 (d, J=7,10 Hz, 1 H).

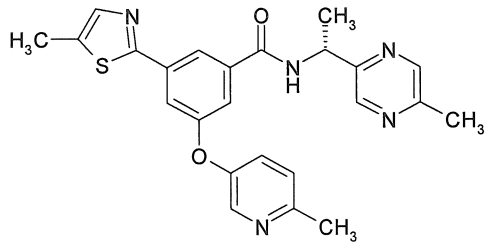
Ví dụ 130: N-[(1R)-1-(2-Metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin hydroclorua (96mg, 0,55mmol), TEA (0,08ml, 0,59mmol) và HATU (1,79g, 4,72mmol) được hòa tan trong DMF (4,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,98 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 87mg (hiệu suất 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=2,28, 1,52 Hz, 1 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 7,65 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,91 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,05 (d, J=7,60 Hz, 1 H).

Ví dụ 131: N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

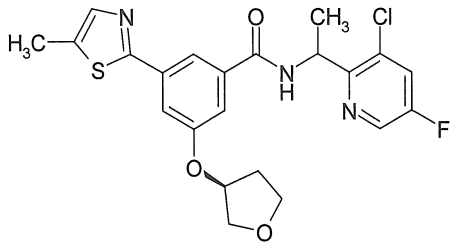


Hợp chất trung gian 5N (375mg, 1,15mmol), (1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua (219mg, 1,26mmol), DIPEA (0,8ml, 4,6mmol) và HATU (612mg, 1,61mmol) được hòa tan trong DMF (13,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Vật chất thô được chiết ba lần bằng EE và bay hơi đến khô lần nữa. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,97 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 13mg (hiệu suất 2,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,53 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 5,22 (s, 1 H) 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 8,13

(t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H).

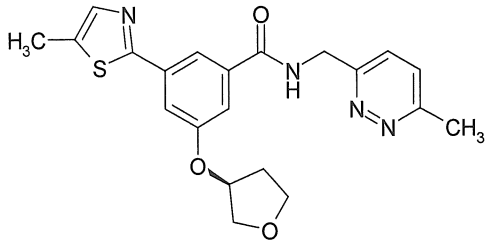
Ví dụ 132: N-[1-(3-Clo-5-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), (+/-) 1-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)etanamin (96mg, 0,55mmol), TEA (0,08ml, 0,59mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (3,9ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,28 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 95mg (hiệu suất 52%) dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,49 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 5,20 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 5,54 (t, *J*=6,97 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,93 (q, *J*=1,44 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J*=8,62, 2,53 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=2,79 Hz, 1 H) 9,08 (d, *J*=7,10 Hz, 1 H).

Ví dụ 133: N-[(6-Metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit

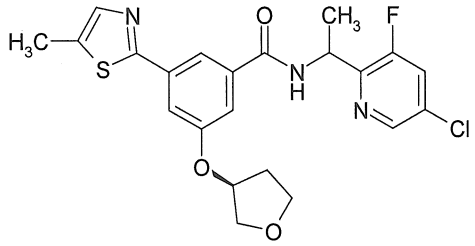


Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), 1-(6-metylpyridazin-3-yl)metanamin hydroclorua (88mg, 0,55mmol), TEA (0,08ml, 0,59mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC

điều chế (Phương pháp 1, rt: 0,91 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 70mg (hiệu suất 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,03 (br. s., 1 H) 2,21 - 2,31 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 3,77 - 3,94 (m, 4 H) 4,73 (d, *J*=5,83 Hz, 2 H) 5,16 - 5,23 (m, 1 H) 7,53 (dt, *J*=6,72, 2,09 Hz, 2 H) 7,57 (s, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J*=1,39 Hz, 1 H) 9,40 (t, *J*=5,83 Hz, 1 H).

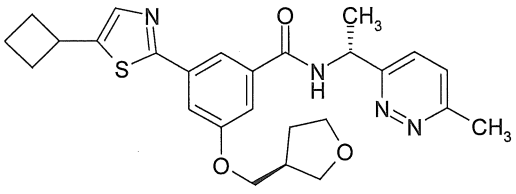
Ví dụ 134: N-[1-(5-Clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5C (120mg, 0,39mmol), (+/-) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etanamin (96mg, 0,55mmol), TEA (0,08ml, 0,59mmol) và HATU (164mg, 0,43mmol) được hòa tan trong DMF (4,3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1, rt: 1,28 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 75mg (hiệu suất 41%) dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,51 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,24 (s, 1 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 5,19 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 5,42 (s, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H) 7,93 (q, *J*=1,27 Hz, 1 H) 8,06 (dd, *J*=9,89, 2,03 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 9,10 (d, *J*=7,10 Hz, 1 H).

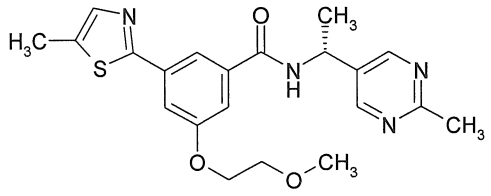
Ví dụ 135: 3-(5-Xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit



Hợp chất trung gian 5T (150mg, 0,42mmol), (1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etanamin dihydroclorua (96mg, 0,46mmol), TEA (0,09ml, 0,63mmol) và HATU (175mg, 0,46mmol) được hòa tan trong DMSO (4,2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 2, rt: 1,24 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 57mg (hiệu suất 29%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, J=7,10 Hz, 3 H) 1,71 (d, J=7,60 Hz, 1 H) 1,91 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,68 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 3,58 (dd, J=8,62, 5,58 Hz, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 3 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 5,37 (t, J=7,22 Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=1,39 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=7,60 Hz, 1 H).

Ví dụ 136: 3-(2-Metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit



3-Bromo-5-(2-metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]benzamit

Hợp chất trung gian 5Y (5,12g, 18,6mmol), (1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin dihydroclorua (5,08g, 24,2mmol), DIPEA (16,2ml, 93mmol) và HATU (7,78g, 20,5mmol) được hòa tan trong DMF (25ml) ở 60°C. Nước và EE được bổ sung vào đó, phân ly các pha, rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu trên, 5,45g (hiệu suất 74%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,51 (d, J=7,16 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 2 H) 4,13 - 4,20 (m, 2 H) 5,12 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,69 (s, 2 H) 8,95 (d, J=7,16 Hz, 1 H).

3-(2-Metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit

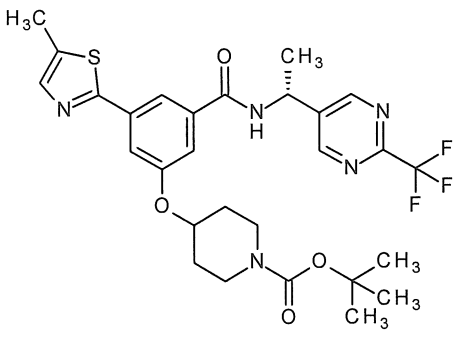
3-Bromo-5-(2-metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]benzamit (5,3g, 13,4mmol), bis(pinacolato)diboran (6,83g, 26,9mmol) và kali axetat (4,62g, 47mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan và loại khí hỗn hợp bằng nitơ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. $Pd(dppf)Cl_2$ (984mg, 1,34mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 5 phút và sau đó khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EE và nước. Chiết pha nước bằng EE, làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) thu được hợp chất nêu trên, 2,51g (hiệu suất 42%).

3-(2-Metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit

3-(2-Metoxyetoxy)-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit (150mg, 0,34mmol) và 2-bromo-5-metyl-1,3-thiazol (91mg, 0,51mmol) được hòa tan trong dung dịch nước K_2CO_3 1M (0,84ml) và THF. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (42mg, 0,05mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1) để thu được hợp chất nêu trên, 80mg (hiệu suất 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, *J*=7,16 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,69 (dd, *J*=5,18, 3,67 Hz, 2 H) 4,19 - 4,25 (m, 2 H) 5,17 (t, *J*=7,16 Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=1,32 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 9,05 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H).

Ví dụ 137: tert-Butyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

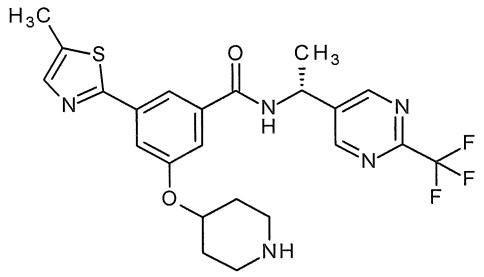


Bổ sung T3P (1,43ml, 2,44mmol) vào dung dịch chứa axit 3-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoic (682mg, 1,63mmol), hợp chất trung gian VI (408mg, 1,79mmol) và DIPEA (1,14ml, 6,52mmol) trong DCM (6ml) và khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (6ml) và rửa bằng natri bicacbonat. Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (cột SiO_2 đã nhồi trước, rửa giải bằng EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 130mg (hiệu suất 46%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 6,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 5,13, MS (ESIpos) m/z = 592 $(M+H)^+$.

Ví dụ 138: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



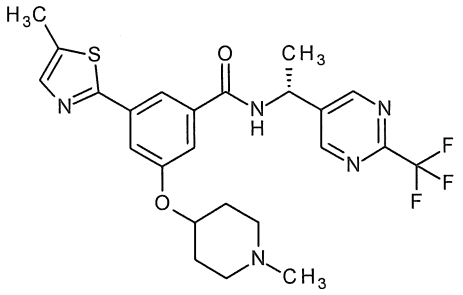
Bổ sung TFA (0,13ml, 1,69mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat (100mg, 0,169mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chấm dứt sự giải phóng khí. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và cho cặn thu được vào trong DCM và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 72mg (hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,7 Hz,

1H), 5,37 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,73 – 4,69 (m, 1H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 4H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,14, MS (ESIpos) m/z = 491 $(M+H)^+$.

Ví dụ 139: 3-[(1-Metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

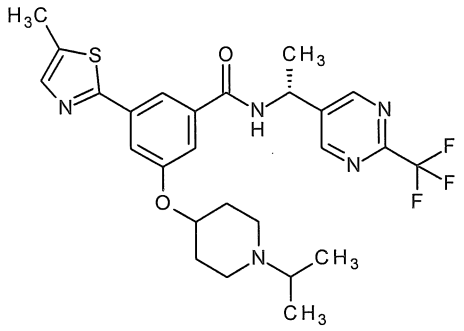


Bổ sung dung dịch formaldehyt 37% trong nước (0,045ml, 0,61mmol) vào 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit hydroclorua (80mg, 0,15mmol) đã được tạo huyền phù trong DCE (1ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (38mg, 0,18mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ. LCMS (Phương pháp A) chỉ ra nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Phản ứng được tái xử lý bằng dung dịch formaldehyt 37% (1ml) và 3 giọt axit axetic và khuấy trong 30 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (38mg, 0,18mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp này trong 8 giờ. LCMS (Phương pháp A) chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và kiềm hóa phần chứa nước còn lại đến độ pH bằng ~8 đến 9 và chiết trong EtOAc (2ml). Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$), cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 39,6mg (hiệu suất 52%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 5H), 2,07 – 2,01 (m, 2H), 2,00 (s, 0H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,23, MS (ESIpos) m/z = 506 $(M+H)^+$.

Ví dụ 140: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

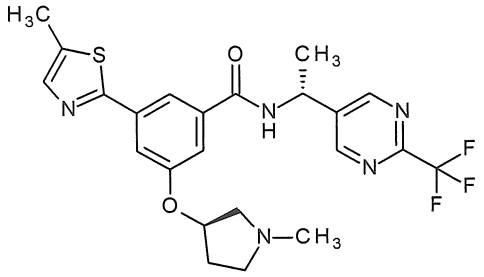


Bổ sung axeton (1ml) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit hydroclorua (80mg, độ tinh khiết 50%, 0,076mmol) trong DCE (1ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, STAB (20mg, 0,094mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ nữa. LCMS (Phương pháp A) chỉ ra sự chuyển hóa ~20%. Bổ sung thêm axeton (1ml) và STAB (20mg, 0,094mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở 40°C. LCMS (Phương pháp A) chỉ ra sự chuyển hóa ~50%. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 10M để tạo ra kết tủa trắng, chiết kết tủa này trong EtOAc. Cô pha hữu cơ trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 20mg (hiệu suất 49%) dưới dạng bột màu nâu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 3H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,36 phút, MS (ESIpos) m/z = 534 $(M+H)^+$.

Ví dụ 141: 3-{[(3R)-1-Metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

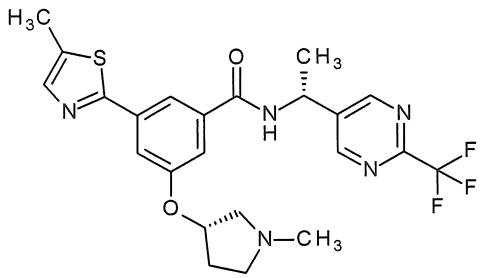


Bổ sung lithi hydroxit 1M (0,48ml) vào dung dịch chứa metyl 3-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (143mg, 0,32mmol) trong THF (1ml) và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và axit hóa pha nước đến độ pH bằng 4 sau đó cô đến khô. Cặn phản ứng thu được, [hợp chất trung gian VI (88mg, 0,39mmol)] và DIPEA (0,23ml, 1,29mmol) được kết hợp trong DCM (1ml) và T3P (50% trong EtOAc, 0,14ml, 0,48mmol) được bổ sung vào đó và khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (1ml), rửa bằng nước muối (1ml), làm khô (bằng Na_2SO_4) và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 42mg (hiệu suất 26%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,95 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 5H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,16, MS (ESIpos) m/z = 492 $(M+H)^+$.

Ví dụ 142: 3-{[(3S)-1-Metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

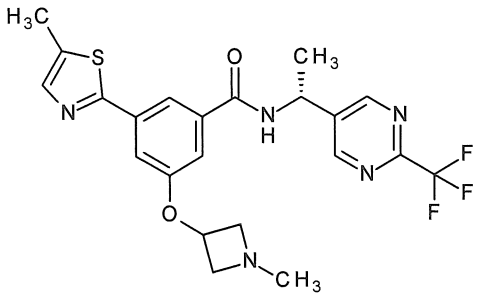


Bổ sung dung dịch lithi hydroxit (0,3ml) 1M vào metyl 3-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (64mg, 0,19mmol) trong THF và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, axit hóa cặn thu được bằng dung dịch HCl 2M và cô đến khô. Hòa tan cặn thu được trong DCM và bổ sung hợp chất trung gian VI (48mg, 0,21mmol), DIPEA (0,13ml, 0,77mmol) và HATU (110mg, 0,29mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (1ml), rửa bằng nước (1ml) và làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 23,9mg (hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] = 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 2H), 2,75 (dd, J = 10,8, 5,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 5H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,18 phút, MS (ESIpos) m/z = 492 $(M+H)^+$.

Ví dụ 143: 3-[(1-Metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



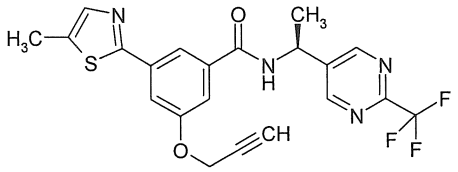
Bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (0,37ml) vào metyl 3-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzoat (80mg, 0,25mmol) trong THF (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và axit hóa cặn thu được đến độ pH bằng 5 bằng dung dịch HCl 1M sau đó cô đến khô. Hòa tan cặn thu được trong DCM (1ml) và bổ sung hợp chất trung gian VI (67mg, 0,29mmol), DIPEA (0,17ml, 0,99mmol) và HATU (140mg, 0,37mmol)

vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (1ml), rửa bằng nước (1ml), làm khô (bằng $MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 41,3mg (hiệu suất 35%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,69 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 3,11 – 3,18 (m, 2H), 3,78 – 3,85 (m, 2H), 4,82 (p, 1H), 5,34 (p, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 – 7,25 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,92 (s, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,03 phút, MS (ESIpos) m/z = 478 $(M+H)^+$.

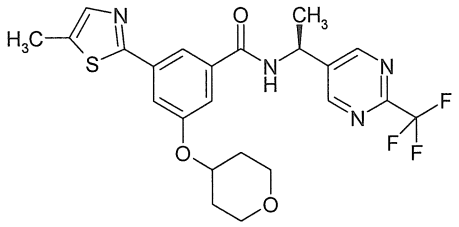
Ví dụ 144: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất trung gian 5D (540mg, 1,98mmol), (1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanamin (415mg, 2,17mmol), TEA (0,41ml, 2,96mmol) và HATU (826mg, 2,17mmol) được hòa tan trong DMSO (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 600mg (hiệu suất 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, J=7,16 Hz, 3 H) 3,64 (t, J=2,35 Hz, 1 H) 4,95 (d, J=2,26 Hz, 2 H) 5,30 (t, J=7,06 Hz, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 (d, J=1,13 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, J=7,16 Hz, 1 H).

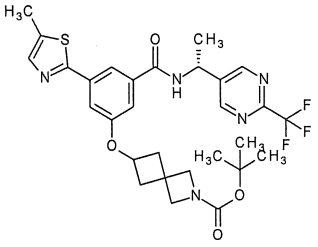
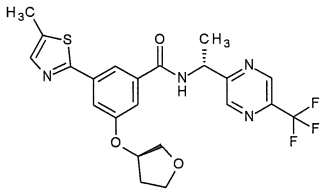
Ví dụ 145: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

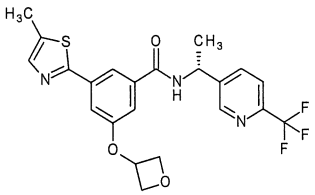
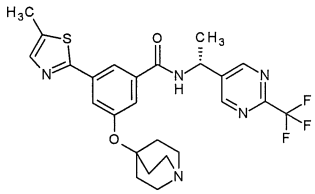


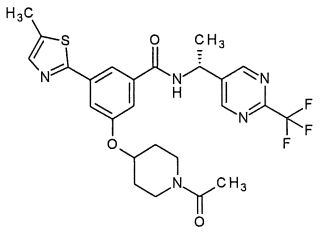
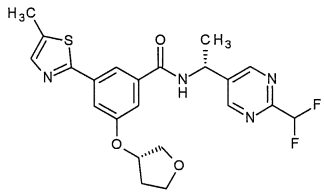
Hợp chất trung gian 5K (530mg, 1,66mmol), (1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etanamin (349mg, 1,83mmol), TEA (0,35ml, 2,49mmol) và HATU (694mg, 1,83mmol) được hòa tan trong DMSO (17ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn và bay hơi đến khô. Tinh chế vật chất thô còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 600mg (hiệu suất 73%).

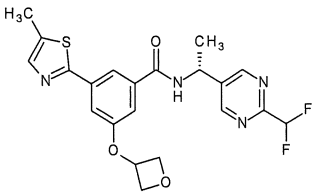
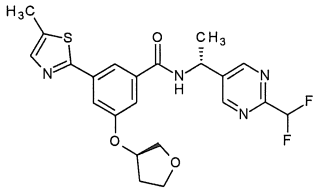
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 - 1,70 (m, 5 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 3,46 - 3,59 (m, 2 H) 3,80 - 3,91 (m, 2 H) 4,69 - 4,82 (m, 1 H) 5,29 (t, *J*=7,06 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,13 Hz, 1 H) 7,91 (t, *J*=1,32 Hz, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,16 (d, *J*=7,16 Hz, 1 H).

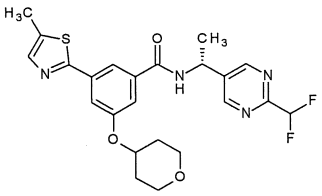
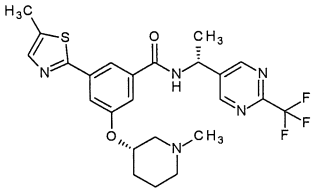
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 1, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng HATU và các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

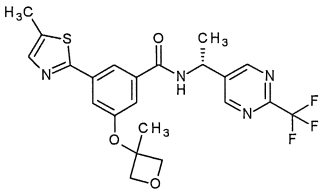
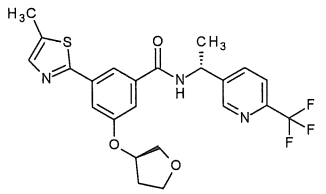
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
146		tert-butyl 6-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,01 (s, 2H); 7,90 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,34 (q, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,80 (dd, 2H), 2,54 (d, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,70 (d, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 5,05 phút, MS (ESIpos): 604 $(M+H)^+$.
147		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (250 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,03 – 8,94 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,42 (q, 1H), 5,14 (ddt, 1H), 4,09 – 3,81 (m, 4H), 3,72 (ddd, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,42 – 2,05 (m, 2H), 1,68 (d, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,44 phút, MS (ESIpos): m/z = 479 $(M+H)^+$.

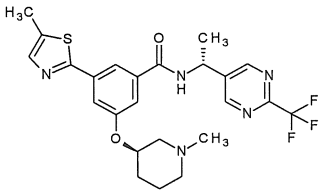
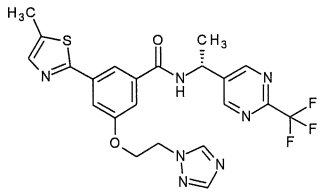
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
148		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,31 – 5,25 (m, 1H), 5,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,74 (dd, J = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 464 $(M+H)^+$.
149		3-(1-azabixyclo[2,2,2]oct-4-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,85 (s, 2H), 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m,6H), 2,45 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,76 – 1,69 (m, 6H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 518 $(M+H)^+$.

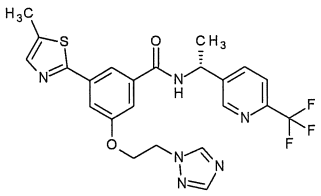
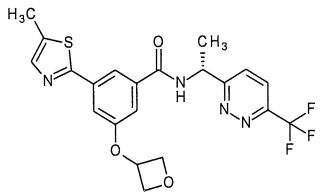
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
150		3-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,09 (s, 2H), 8,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,76 (tt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,91 – 3,65 (m, 2H), 3,38 (ddd, J = 13,1, 8,3, 3,7 Hz, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 5H), 1,75 – 1,55 (m, 5H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 534 $(M+H)^+$.
151		N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,78 – 6,53 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,95 phút, MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
152		N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,79 – 6,53 (m, 2H), 5,38 – 5,25 (m, 2H), 5,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,93 phút, MS (ESIpos): m/z = 447 $(M+H)^+$.
153		N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,78 – 6,53 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,94 phút, MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

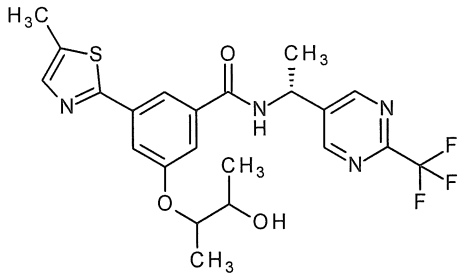
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
154		N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,60 (tt, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 11,5, 8,6, 2,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,09 phút, MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$.
155		3-{[(3S)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,48 (dq, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,54 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,28 phút, MS. (ESIpos): m/z = 506 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
156		3-[(3-metyloxetan-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 478 $(M+H)^+$.
157		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 8,02 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,20 – 4,96 (m, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (td, J = 14,2, 8,3 Hz, 1H), 2,18 (dt, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt= 3,42 phút, MS (ESIpos): m/z = 478,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
158		3-{[(3R)-1-metylpiperidin-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,88 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,47 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 4H), 2,34 (s, 1H), 2,26 (s, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,51 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 506 $(M+H)^+$.
159		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,67 – 4,56 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 7,1, 3,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,87 phút, MS (ESIpos): m/z = 505,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
160		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,61 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H) LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,96 phút, MS (ESIpos): m/z = 503,1 $(M+H)^+$.
161		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,90 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,36 – 5,28 (m, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 2H), 4,80 – 4,73 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,12 phút, MS (ESIpos): m/z = 465 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 63 được tạo ra dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân trans. Tinh chế không đối xứng (Phương pháp 2) tạo ra hợp chất theo ví dụ 162 (chất đồng phân trans 1) và hợp chất theo ví dụ 163 (chất đồng phân trans 2).



Ví dụ 162: Chất đồng phân trans 1; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Tinh chế không đối xứng (Phương pháp 2) đối với 189mg hợp chất trung gian 63 thu được 72mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 2): 100% e.e., Rt = 1,25 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,43 (qd, J = 6,2, 3,3 Hz, 1H), 4,02 (qd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,14 phút, MS (ESIpos) m/z = 481 $(M+H)^+$.

Ví dụ 163: Chất đồng phân trans 2; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

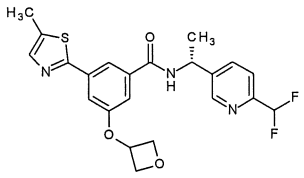
Tinh chế không đối xứng (Phương pháp 2) đối với 189mg hợp chất trung gian 63 thu được 77,2mg hợp chất nêu ở đề mục này.

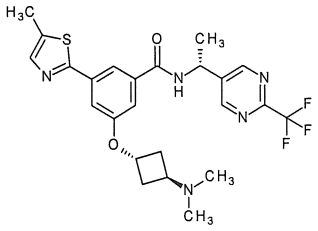
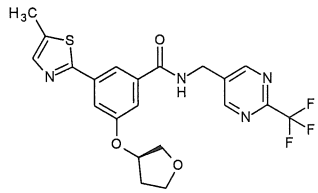
Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 2): 99,4% e.e., Rt = 1,42 phút.

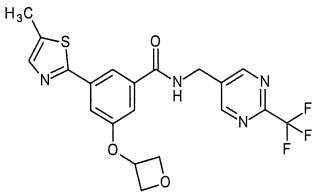
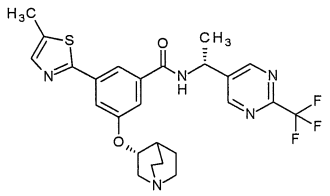
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,03 (qd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

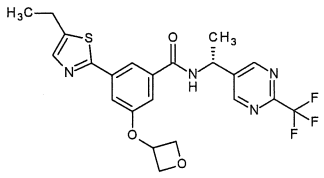
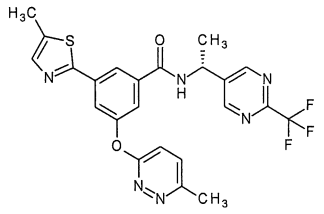
LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,15 phút, MS (ESIpos) m/z = 481 $(M+H)^+$.

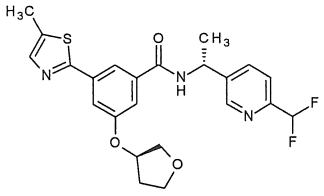
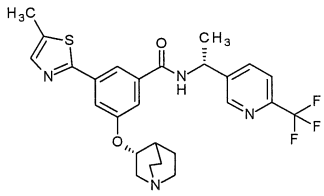
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 7, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

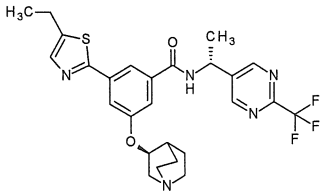
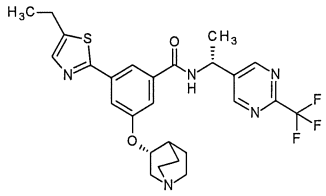
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
164		N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 6,76 – 6,49 (m, 2H), 5,41 – 5,28 (m, 2H), 5,05 – 4,99 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,02 phút, MS (ESIpos): m/z = 446,0 $(M+H)^+$.

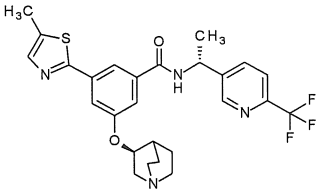
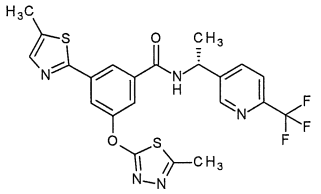
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
165		3-{[trans-3-(dimetylamino)xyclobutyl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,85 (tt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 13,7, 7,6, 6,1 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,34 – 2,27 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 506,2 $(M+H)^+$.
166		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,06 (ddt, J = 5,9, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 (dtd, J = 14,4, 8,4, 6,1 Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 465,1 $(M+H)^+$.

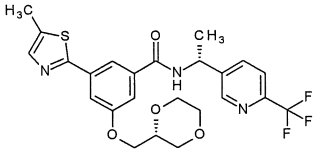
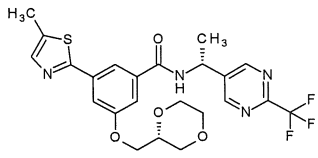
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
167		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,77 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1. Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,10 phút, MS (ESIpos): m/z = 451,0 $(M+H)^+$.
168		3-[(3R)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 4H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,22 phút, MS (ESIpos): m/z = 518,1 $(M+H)^+$.

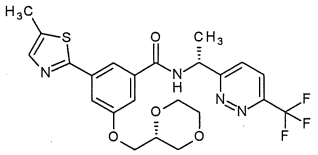
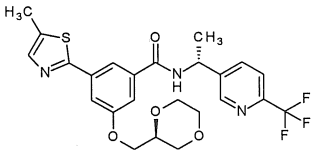
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
169		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,77 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,42 phút, MS (ESIpos): m/z = 479,05 $(M+H)^+$.
170		3-[(6-metylpyridazin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,37 – 5,30 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 501,1 $(M+H)^+$.

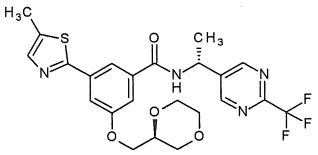
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
171		N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 6,76 – 6,51 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 5,12 – 5,00 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 3H), 3,91 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,13 phút, MS (ESIpos): m/z = 460,1 $(M+H)^+$.
172		3-[(3R)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,14 (d, J=7,4, 1H), 8,82 (d, J=1,7, 1H), 8,08 (dd, J=8,2, 1,8, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 2H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 5,28 (dq, J=7,0, 1H), 4,60 (dt, J=6,8, 2,8, 1H), 3,26 (ddd, J=14,1, 7,9, 1,6, 1H), 2,84 – 2,60 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 4H), 1,39 – 1,29 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,30 phút, MS (ESIpos): m/z = 517,1 $(M+H)^+$.

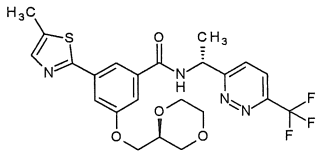
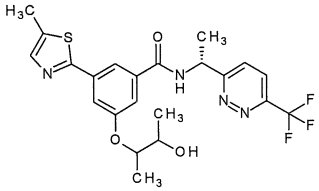
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
173		3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz; Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 14,3, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 3,06 – 2,76 (m, 7H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,60 phút, MS (ESIpos): m/z = 532,0 $(M+H)^+$.
174		3-[(3R)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 14,3, 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,03 – 2,74 (m, 7H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,61 phút, MS (ESIpos): m/z = 532,1 $(M+H)^+$.

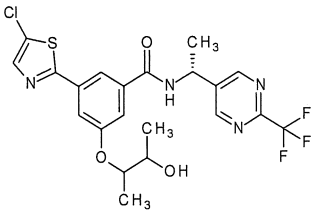
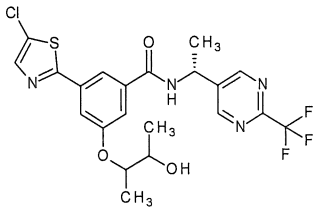
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
175		3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,13 (d, J=7,4, 1H), 8,82 (d, J=1,6, 1H), 8,08 (dd, J=8,1, 1,8, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,49 (dt, J=11,1, 2,2, 2H), 5,28 (dq, J=7,2, 1H), 4,60 (dt, J=6,7, 2,8, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,85 – 2,60 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,07 (q, J=2,8, 1H), 1,84 (dddd, J=15,5, 7,3, 5,3, 3,4, 1H), 1,66 (ddt, J=13,3, 9,4, 4,9, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 4H), 1,40 – 1,30 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 517,2 $(M+H)^+$.
176		3-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 506,0 $(M+H)^+$.

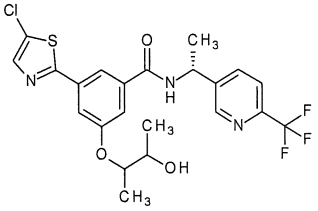
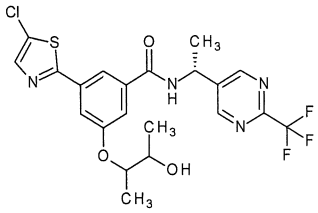
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
177		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,81 – 8,74 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 2H), 3,88 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 508,1 $(M+H)^+$.
178		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,3, 9,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,14 phút, MS (ESIpos): m/z = 509,1 $(M+H)^+$.

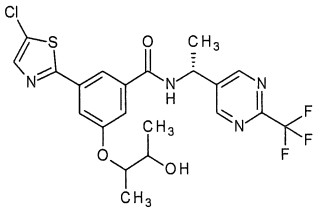
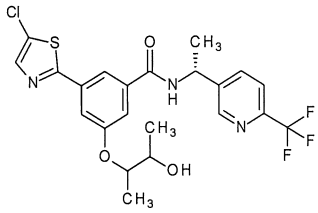
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
179		3-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,3, 11,8, 2,2 Hz, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.
180		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,78 (s, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 11,7, 11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,36 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
181		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,2, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,88 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,3, 10,0 Hz, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.

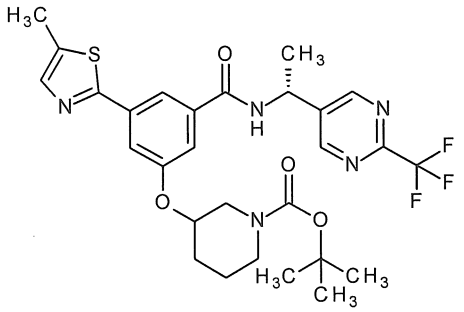
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
182		3-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 3,82 (td, J = 11,7, 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,14 phút, MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.
183		Chất đồng phân trans 1; 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,87 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
184		Chất đồng phân trans 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,48 (qd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 1,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,39 phút, MS (ESIpos): m/z = 501 $(M+H)^+$.
185		Chất đồng phân cis 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 5,35 – 5,23 (m, 1H), 4,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,56 phút, MS (ESIpos): m/z = 501,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
186		Chất đồng phân trans 1; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,48 (qd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 1,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,95 $(M+H)^+$.
187		Chất đồng phân cis 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d) δ 8,94 (s, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,41 (m, 1H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (dd, J = 11,5, 6,3 Hz, 6H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,54 phút, MS (ESIpos): m/z = 501 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
188		Chất đồng phân trans 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 1,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,38 phút, MS (ESIpos): m/z = 501 $(M+H)^+$.
189		Chất đồng phân trans 2; 3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,47 (qd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,95 $(M+H)^+$.

Ví dụ 190: tert-Butyl (3R)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang

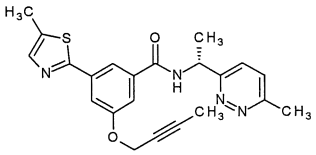
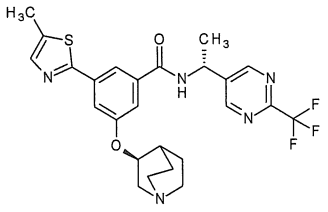


Bổ sung T3P (50% solution in EtOAc, 0,198ml, 0,66mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5AF (200mg, 0,44mmol), hợp chất trung gian VI (121mg, 0,53mmol) và DIPEA (0,231ml, 1,33mmol) trong DCM (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra sự tiêu thụ không hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. HATU (50mg, 0,13mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng DCM (1ml) và rửa bằng nước (1ml). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 80% EtOAc trong heptan trên cột KP-SiO_2 đã được nhồi trước) thu được dầu không màu, dầu này được sấy thăng hoa để thu được 195mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,08 (s, 2H), 8,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 3H), 5,33 (m, 1H), 4,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,68 – 3,23 (m, 4H), 2,07 – 1,59 (m, 6H), 1,60 – 1,41 (m, 1H), 1,30 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

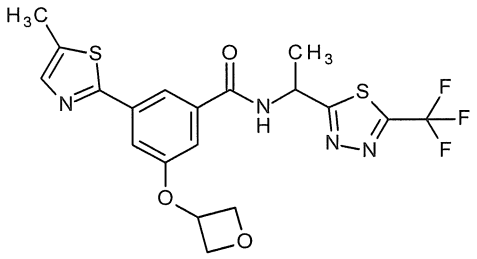
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 190, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng cả T3P và HATU cùng với các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
191		3-(but-2-yn-1-yloxy)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,94 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,73 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,86 (t, J = 2,3 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,93 phút, MS (ESIpos): m/z = 407 $(M+H)^+$.
192		3-[(3S)-1-azabixyclo[2,2,2]oct-3-yloxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 3,37–3,29 (m, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 4H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 518,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất theo các ví dụ 193 đến 200 được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin và axit carboxylic thích hợp. Các hỗn hợp chất đồng phân được tách bằng các phương pháp nhất định thành các chất đồng phân đơn.

Ví dụ 193 (Chất đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 194 (Chất đồng phân đối ảnh 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân đối ảnh



Hợp chất trung gian 5F (40mg, 0,14mmol), 1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etanamin (38mg, 0,17mmol) và DIPEA (0,12ml, 0,69mmol) được hòa tan trong DCM (2ml). T3P (0,16ml, 0,28mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 10 - 70% EtOAc trong heptan trên cột đã được nhồi trước 10g KP-SiO_2) để thu được 31mg (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 7,88 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 2H), 4,78 (ddd, J = 7,4, 5,0, 2,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,37 phút, MS (ESIpos): m/z = 471,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 193: Chất đồng phân đối ảnh 1; 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 28,7mg hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh 1 (ví dụ 193) và chất đồng phân đối ảnh 2 (ví dụ 194) để thu được 8,9mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 2,21 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,34 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,39 phút, MS (ESIpos): m/z = 471,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 194: Chất đồng phân đối ảnh 2; 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

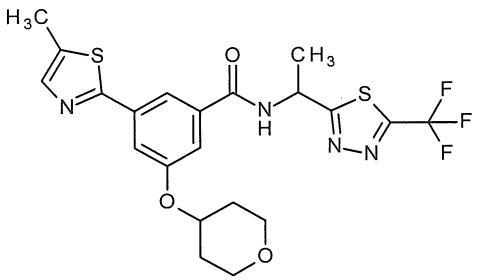
Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 28,7mg hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh 1 (ví dụ 193) và chất đồng phân đối ảnh 2 (ví dụ 194) để thu được 11,7mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 99,2% e.e. Rt = 2,53 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,37 – 5,31 (m, 1H), 5,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,81 – 4,76 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 471,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 195 (Chất đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 196 (Chất đồng phân đối ảnh 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân đối ảnh



Hợp chất trung gian 5K (96mg, 0,3mmol), 1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etanamin (84mg, 0,36mmol) và DIPEA (0,261ml, 1,5mmol) được hòa tan trong DCM (3ml). T3P (0,35ml, 0,6mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật chất thô được nghiền bằng Et_2O để thu được 112mg (hiệu suất 75%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,65 (dq, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,82 (dtd, J = 12,4, 8,1, 3,6 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,64 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 195: Chất đồng phân đối ảnh 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 112mg hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh 1 (ví dụ 195) và chất đồng phân đối ảnh 2 (ví dụ 196) để thu được 47,8mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 2,21 phút.

^1H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,84 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 8,3, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,62 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,1 $(M+H)^+$.

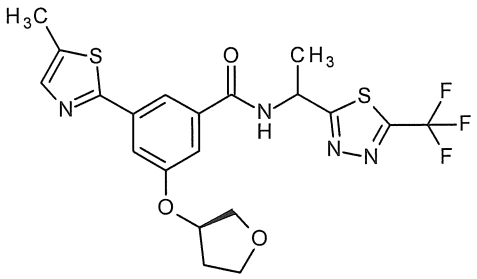
Ví dụ 196: Chất đồng phân đối ảnh 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 112mg hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh 1 (Ví dụ 195) và chất đồng phân đối ảnh 2 (Ví dụ 196) để thu được 49,6mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 2,70 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,85 (s, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,7, 8,4, 3,2 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,87 – 1,78 (m, 2H).
LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,62 phút, MS (ESIpos): m/z = 499,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 197 (Chất đồng phân không đối quang 1) và Ví dụ 198 (Chất đồng phân không đối quang 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang



Hợp chất trung gian 5B (92mg, 0,3mmol), 1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etanamin (84mg, 0,36mmol) và DIPEA (0,261ml, 1,5mmol) được hòa tan trong DCM (3ml). T3P (0,35ml, 0,6mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 10 - 70% EtOAc trong heptan trên cột đã nhồi trước 10g KP-SiO_2) để thu được 86,1mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 3H), 3,92 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 485 $(M+H)^+$.

Ví dụ 197: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 86mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 197) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 198) để thu được 34,6mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 2,39 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 1H), 5,10 – 5,06 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (td, J = 14,4, 8,4 Hz, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 485 $(M+H)^+$.

Ví dụ 198: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

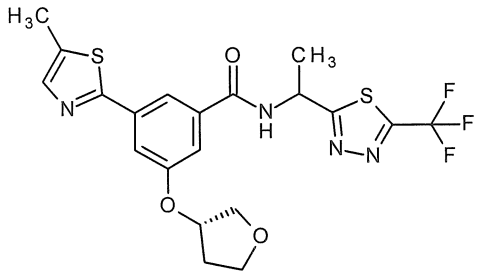
Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 86mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 197) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 198) để thu được 36,9mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 99,8% e.e. Rt = 2,75 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,87 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 5,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,93 (td, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 485 $(M+H)^+$.

Ví dụ 199 (Chất đồng phân không đối quang 1) và Ví dụ 200 (Chất đồng phân không đối quang 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang



Hợp chất trung gian 5C (61mg, 0,2mmol), 1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etanamin (56mg, 0,24mmol) và DIPEA (0,174ml, 1mmol) được hòa tan trong DCM (3ml). T3P (0,234ml, 0,4mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3ml) và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 20 - 80% EtOAc trong heptan trên cột đã được nhồi trước 10g KP-SiO_2) để thu được 41,1mg (hiệu suất 42%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ [ppm] 8,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,30 (td, J = 14,3, 8,3 Hz, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,43 phút, MS (ESIpos): m/z = 485,95 $(M+H)^+$.

Ví dụ 199: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 41mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 199) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 200) để thu được 13,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 1,74 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,45 phút, MS (ESIpos): m/z = 485,05 $(M+H)^+$.

Ví dụ 200: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{1-[5-(triflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]etyl}benzamit

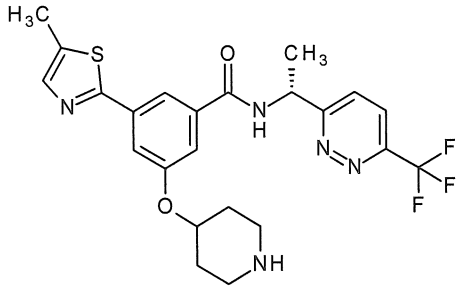
Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 3) đối với 41mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 199) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 200) để thu được 16,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 3): 100% e.e. Rt = 2,81 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 3H), 3,93 (td, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,45 phút, MS (ESIpos): m/z = 485,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 201: 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit



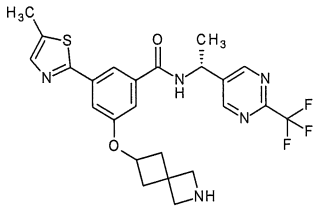
Bổ sung TFA (0,23ml, 3,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 41 (178mg, 0,30mmol) trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng dung dịch NaOH 1M (5ml), và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 5ml), và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (silicagel, rửa giải bằng heptan–EtOAc, 1:4 đến 0:1 sau đó là EtOAc-MeOH, 1:0 đến 4:1). Cô các phân đoạn chứa sản phẩm và sấy thăng hoa cặn thu được từ MeCN/nước để thu được 101,3mg (hiệu suất 69%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

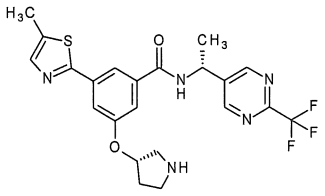
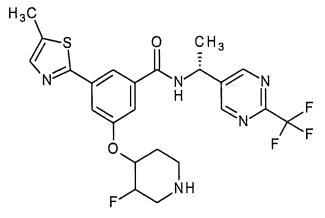
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz,

1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,53 (tt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,74 – 1,65 (m, 2H).

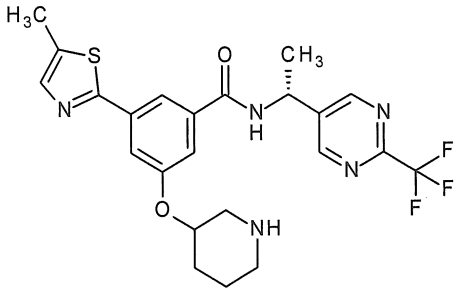
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,02 phút, MS (ESIpos): m/z = 492,2 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 201, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và các nguyên liệu ban đầu amin được bảo vệ N-Boc thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
202		3-(2-azaspiro[3,3]hept-6-yloxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,20 phút, MS (ESIpos): m/z = 504$(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
203		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-pyrolidin-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,06 – 4,94 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,61 – 2,50 (m, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 478,1 $(M+H)^+$.
204		3-{[3-flopiperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 4H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 510 $(M+H)^+$.

Ví dụ 205 (Chất đồng phân không đối quang 1) và Ví dụ 206 (Chất đồng phân không đối quang 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang



Bổ sung TFA (0,25ml, 3,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 190 (189mg, 0,32mmol) trong DCM (1ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này ở điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong nước (1ml) và kiềm hóa đến độ pH bằng 12 bằng dung dịch NaOH 10M để thu được kết tủa màu trắng. Hòa tan kết tủa này và chiết bằng EtOAc (2 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 160mg (hiệu suất định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 30,0, 8,9 Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).

Ví dụ 205: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 4) đối với 60mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 205) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 206) để thu được 24,6mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 4): 100% e.e. Rt = 10,2 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ [ppm] 9,18 (d, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,48 (tt, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,75 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,44 (m, 5H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 492 $(MH)^+$.

Ví dụ 206: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(piperidin-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

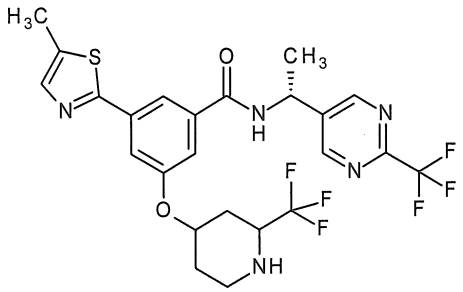
Thực hiện việc tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 4) đối với 60mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 205) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 206) để thu được 24,6mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 4): 96% e.e. Rt = 12,4 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,41 (m, 5H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 492 $(MH)^+$.

Hợp chất trung gian 67 được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân cis. Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 5) tạo ra hợp chất theo ví dụ 207 (Chất đồng phân cis 1) và hợp chất theo ví dụ 208 (Chất đồng phân cis 2).



Ví dụ 207: Chất đồng phân cis 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện việc tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 5) đối với 46,9mg hợp chất trung gian 67 thu được 15,3mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 2): 99,6% e.e., Rt = 1,66 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,47 (ddd, J = 15,5,

11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 2,80 (td, J = 12,6, 2,4 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,60 (m, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,69 phút, MS (ESIpos): m/z = 560 $(M+H)^+$.

Ví dụ 208: Chất đồng phân cis 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

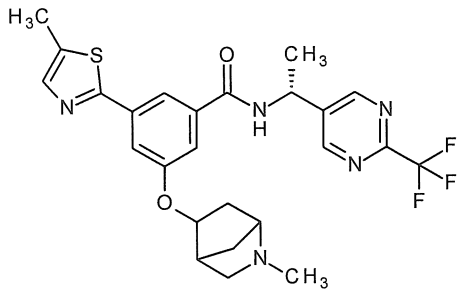
Thực hiện tinh chế không đối xứng (Phương pháp 5) đối với 46,9mg hợp chất trung gian 67 thu được 14,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 5): 99,6% e.e., Rt = 1,87 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 6,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 3,32 – 3,19 (m, 2H), 2,78 (td, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67 – 1,59 (m, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,70 phút, MS (ESIpos): m/z = 560 $(M+H)^+$.

Ví dụ 209: 3-{[2-metyl-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



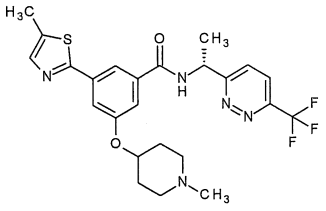
Hợp chất trung gian 74 (30mg, 0,06mmol), formaldehyt (37% trong nước) (22,32µL, 0,3mmol) và axit axetic (5,12µL, 0,09mmol) được kết hợp trong MeOH (2ml) và STAB (37,88mg, 0,18mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Cho cặn thu được vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và chiết bằng DCM (3 x 5ml). Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều

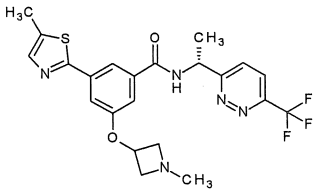
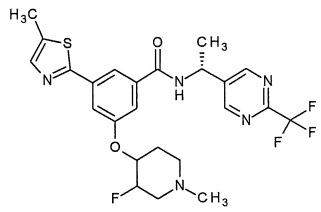
kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) và sấy thăng hoa từ MeCN/nước để thu được 13,7mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

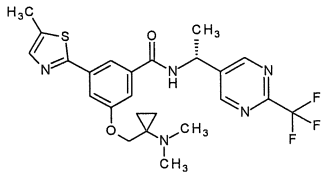
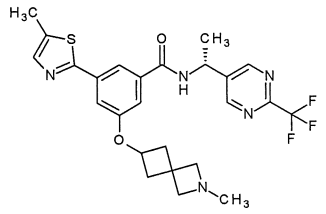
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,38 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H).

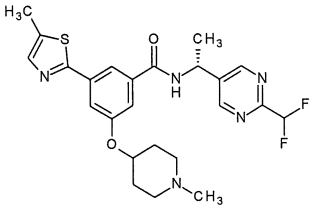
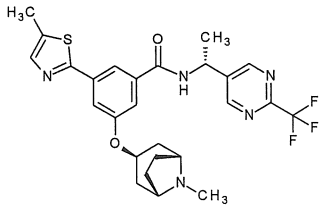
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 518,1 $(M+H)^+$.

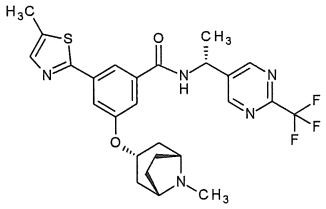
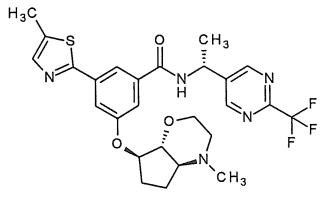
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 220/ ví dụ 221, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng STAB và các nguyên liệu ban đầu amin thích hợp.

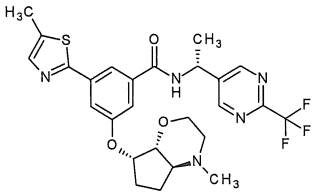
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
210		3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 5H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,06 phút, MS (ESIpos): m/z = 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
211		3-[(1-metylazetidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,88 (s, 3H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,36 (m, 3H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,84 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (td, J = 6,0, 2,4 Hz, 2H), 3,14 (dt, J = 7,2, 3,3 Hz, 2H), 2,51 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,90 phút, MS (ESIpos): m/z = 478 $(M+H)^+$.
212		3-[(3-flo-1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng chất đồng phân đơn không xác định	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,58 (dt, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,71 (dtd, J = 49,1, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (tt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 4H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,80 (tdd, J = 13,6, 10,0, 3,8 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,12 phút, MS (ESIpos): m/z = 524,2 $(M+H)^+$.

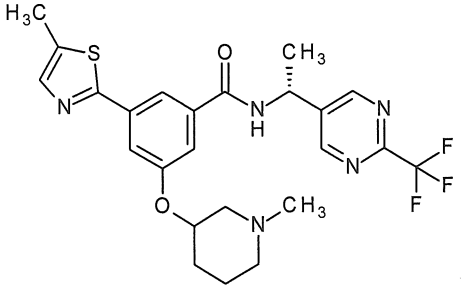
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
213		3-{[1-(dimetylamino)xyclopropyl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 3H), 2,51 (s, 6H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (s, 2H), 0,75 – 0,68 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,46 phút, MS (ESIpos): m/z = 506,0 $(M+H)^+$.
214		3-[(2-metyl-2-azaspiro[3,3]hept-6-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,60 (p, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,15 (m, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,48 (d, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 5H), 1,64 (d, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 518 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
215		N-{(1R)-1-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}-3-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,89 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,78 – 6,52 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,35 – 2,25 (m; 5H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,85 phút, MS (ESIpos): m/z = 488,2 $(M+H)^+$.
216		3-{[(3-endo)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,78 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,64 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 2,10 – 2,01 (m, 4H), 1,95 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,43 phút, MS (ESIpos) m/z = 532,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
217		3-{[(3-exo)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,81 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,60 (ddd, J = 16,6, 10,6, 6,1 Hz, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,96 (m, 2H), 1,84 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68 – 1,63 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,36 phút, MS (ESIpos) m/z = 532,1 $(M+H)^+$.
218		3-{[(4aS,7R,7aR)-4-metyloctahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H),.7,90 – 7,78 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,80 – 4,56 (m, 1H), 3,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,73 – 3,57 (m, 1H), 2,84 – 2,67 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,70 – 1,55 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,19 phút, MS (ESIpos): m/z = 548,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
219		3-{[(4aS,7S,7aR)-4-metyloctahydroxyclopenta[b][1,4]oxazin-7-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,33 – 1,84 (m, 7H), 1,68 (dt, J = 15,5, 8,6 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 – 1,17 (m, 1H), đỉnh CH_3 thiazol bị che khuất bởi dung môi. LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt= 2,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 548,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 220 (Chất đồng phân không đối quang 1) và Ví dụ 221 (Chất đồng phân không đối quang 2): 3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang



Hợp chất trung gian 40 (93mg, 0,189mmol), dung dịch formaldehyt 37% trong nước (0,07ml, 0,946mmol) và axit axetic (0,02ml, 0,378mmol) được kết hợp trong metanol (1ml) và bổ sung STAB (60mg, 0,28mmol) vào đó. Khuấy dung dịch thu được

ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi cô ở điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong nước (1ml) và kiềm hóa đến độ pH bằng 5 bằng dung dịch natri hydroxit 10M và chiết bằng EtOAc. Tách pha hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$), lọc, bay hơi ở điều kiện áp suất giảm và sấy thăng hoa để thu được 59mg (hiệu suất 62%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,11 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,48 (dt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 30,0, 8,9 Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (ddt, J = 13,1, 9,3, 5,1 Hz, 1H).

Ví dụ 220: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 6) đối với 56mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 220) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 221) thu được 29mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 6): 99,8% e.e., Rt = 2,01 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 6,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,54 (dt, J = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 2,39 (s, 1H), 2,29 (s, 4H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 2H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)+.

Ví dụ 221: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(1-metylpiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

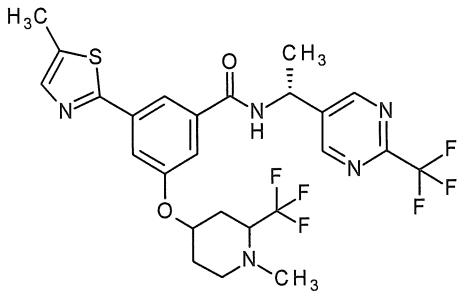
Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 6) đối với 56mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 220) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 221) thu được 20,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 6): 95,1% e.e., Rt = 2,19 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, MeOD): δ [ppm] 9,01 (s, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 5,34 (q, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,67 – 2,29 (m, 9H), 2,06 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 5H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)+.

Ví dụ 222 (Chất đồng phân cis 1) và Ví dụ 223 (Chất đồng phân cis 2): 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-metyl-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis



Hợp chất trung gian 67 (50mg, 0,09mmol), dung dịch formaldehyt 37% trong nước (33µL, 0,45mmol) và axit axetic (5µL) được kết hợp trong metanol (3ml) và STAB (57mg, 0,27mmol) được bổ sung vào đó và khuấy phản ứng trong 2 giờ. LCMS thể hiện sự chuyển hóa không hoàn toàn. Xử lý lại hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch formaldehyt 37% trong nước (33µL, 0,45mmol) và STAB (57mg, 0,27mmol) và khuấy thêm 1 giờ nữa. Phản ứng này cần năm lần tái xử lý nữa để đi đến hoàn thành. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện áp suất giảm, cho cặn thu được vào trong dung dịch $NaHCO_3$ (2ml) bão hòa và chiết bằng DCM (3 x 2ml). Làm khô pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc, cô ở điều kiện áp suất giảm và sấy thăng hoa từ MeCN/nước để thu được 46,6mg (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,39 (dq, J = 9,9, 4,8, 4,2 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 574,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 222: Chất đồng phân cis 1; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-metyl-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 7) đối với 43,9mg hỗn hợp chất đồng phân cis 1 (Ví dụ 222) và chất đồng phân cis 2 (Ví dụ 223) thu được 11,7mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 7): 98,2% e.e., Rt = 1,51 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,56 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,26 phút, MS (ESIpos): m/z = 574 $(M+H)^+$.

Ví dụ 223: Chất đồng phân cis 2; 3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-metyl-2-(triflometyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

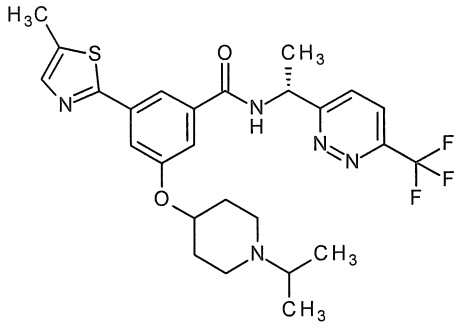
Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 7) đối với 43,9mg hỗn hợp chất đồng phân cis 1 (Ví dụ 222) và chất đồng phân cis 2 (Ví dụ 223) thu được 9,5mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 7): 98,6% e.e., Rt = 1,76 phút

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,80 (p, J = 12,4 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 574 $(M+H)^+$.

Ví dụ 224: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

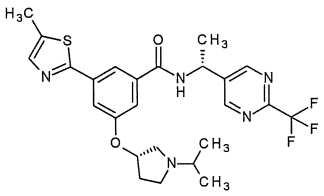


Hợp chất theo ví dụ 201 (50mg, 0,1mmol) trong DCE (1ml), axeton (1ml) và axit axetic (50µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. STAB (65mg, 0,3mmol) được bổ sung vào đó và khuấy phản ứng qua đêm. Tái xử lý hỗn hợp phản ứng bằng axeton (1ml) và STAB (65mg, 0,3mmol) và khuấy qua đêm. Tái xử lý phản ứng lần nữa bằng axeton (3ml) và STAB (130mg, 0,6mmol) và khuấy trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và chiết bằng DCM (3 x 5ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sấy thăng hoa hợp chất này từ axetonitril/nước để thu được 48,0mg (hiệu suất 88%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

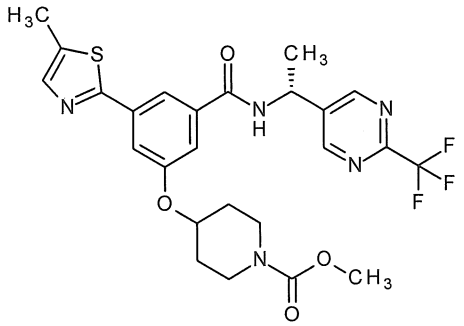
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,7, 1H), 7,74 (d, J=8,7, 1H), 7,57 (dd, J=2,3, 1,5, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,2, 1H), 7,41 (dd, J=2,3, 1,6, 1H), 5,64 – 5,55 (m, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 3H), 2,53 (d, J=1,1, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,76 (d, J=7,0, 3H), 1,07 (d, J=6,5, 6H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,22 phút, MS (ESIpos): m/z = 534,2 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 224, the hợp chất theo ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng STAB và các nguyên liệu ban đầu keton và amin thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
225		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,03 – 4,90 (m, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 4H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 3,6 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,35 phút, MS (ESIpos): m/z = 520 $(M+H)^+$.

Ví dụ 226: Metyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat



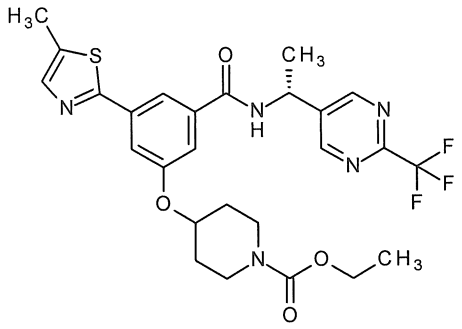
Bổ sung metyl carbonochloridat (0,028ml, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 138 (60mg, 0,12mmol) và DIPEA (0,11ml, 0,61mmol) trong DCM (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng DCM (5ml) và rửa bằng nước (2ml). Làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên cột KP-SiO_2 đã nhồi trước, rửa giải bằng heptan–EtOAc). Sấy thăng hoa

vật chất đã tinh chế từ MeCN/nước để thu được 53mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,62 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 5H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,53 phút, MS (ESIpos) m/z = 550 $(M+H)^+$.

Ví dụ 227: Etyl 4-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]piperidin-1-carboxylat

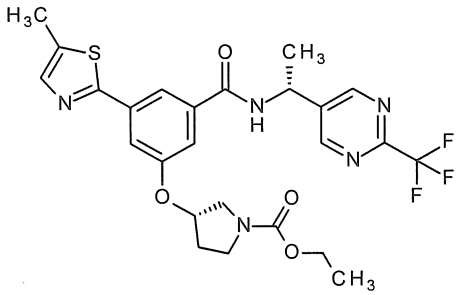


Bổ sung etyl carbonochloridat (0,035ml, 0,37mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 138 (60mg, 0,12mmol) và DIPEA (0,11ml, 0,61mmol) trong DCM (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng DCM (5ml) và rửa bằng nước (2ml). Làm khô pha hữu cơ (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất thô thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên cột được nhồi trước KP-SiO_2, rửa giải bằng heptan-EtOAc). Sấy thăng hoa vật chất được tinh chế từ MeCN/nước để thu được 53mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,82 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,70 phút, MS (ESIpos) m/z = 564 $(M+H)^+$.

Ví dụ 228: Etyl (3S)-3-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat

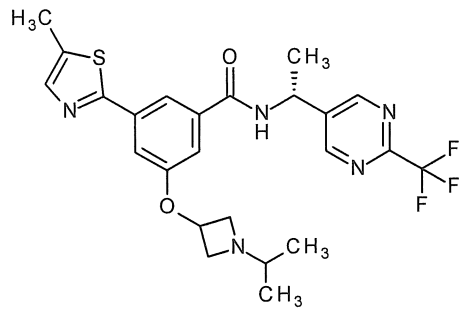


Bổ sung etyl carbonochloridat (24µL, 0,25mmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 203 (40mg, 0,08mmol) và DIPEA (73µL, 0,42mmol) trong DCM (1ml) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng DCM (5ml) và rửa bằng nước (2ml). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất thô thu được bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (trên cột KP-SiO_2 đã được nhồi trước, rửa giải bằng heptan-EtOAc, 3:2 đến 0:1). Sấy thăng hoa vật chất đã được tinh chế từ MeCN/nước để thu được 32,5mg (hiệu suất 71%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,44 – 5,25 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (m, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,52 phút, MS (ESIpos): m/z = 550,15 $(M+H)^+$.

Ví dụ 229: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(propan-2-yl)azetidin-3-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

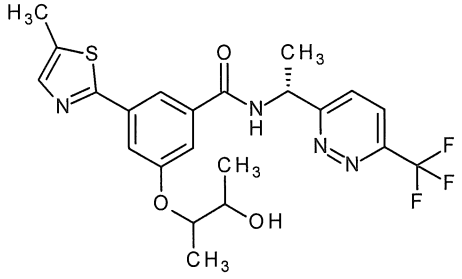


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 35 (20mg, 0,043mmol), 2-bromopropan (6,1µL, 0,065mmol) và kali cacbonat (11,9mg, 0,086mmol) trong axetonitril (0,5ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 60°C trong 10 phút sau đó ở 100°C trong 30 phút. Phản ứng này được tái xử lý bằng 2-bromopropan dư (~50µl) và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng TLC điều chế, rửa giải bằng NH_3 1% trong MeOH 5% trong DCM. Sau đó sấy thăng hoa vật chất thu được từ MeCN/nước để thu được 12,9mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,02 – 4,89 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,34 phút, MS (ESIpos): m/z = 506,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 93 được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis. Tinh chế SFC không đối xứng (Phương pháp 10) thu được hợp chất theo ví dụ 230 (Chất đồng phân cis 1) và hợp chất theo ví dụ 231 (Chất đồng phân cis 2).



Ví dụ 230: Chất đồng phân cis 1; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế SFC không đối xứng (Phương pháp 10) đối với 243mg hợp chất trung gian 93 thu được 45,8mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

Phân tích SFC không đối xứng (Phương pháp 10): 100% e.e., Rt = 1,59 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,27 (d, J=7,0, 1H), 8,24 (d, J=8,8, 1H), 8,03 (d, J=8,8, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H),

5,54 – 5,41 (m, 1H), 4,85 (d, J=4,7, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 3H), 1,65 (d, J=7,2, 3H), 1,21 (d, J=6,2, 3H), 1,12 (d, J=6,4, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,11 phút, MS (ESIpos): m/z = 481,1 (M+H)+.

Ví dụ 231: Chất đồng phân cis 2; 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit

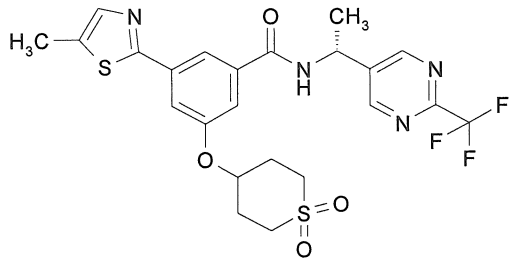
Thực hiện tinh chế SFC không đối xứng (Phương pháp 10) đối với 243mg hợp chất trung gian 93 thu được 43,8mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 10): 100% e.e., Rt = 2,51 phút

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,27 (d, J=7,0, 1H), 8,24 (d, J=8,8, 1H), 8,03 (d, J=8,8, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 4,84 (d, J=4,8, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 3H), 1,65 (d, J=7,2, 3H), 1,22 (d, J=6,2, 3H), 1,11 (d, J=6,4, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,10 phút, MS (ESIpos): m/z = 481,1 (M+H)+.

Ví dụ 232: 3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

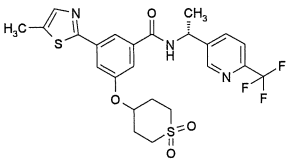
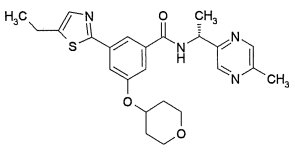


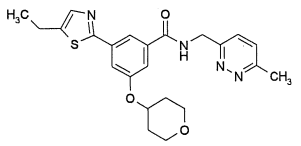
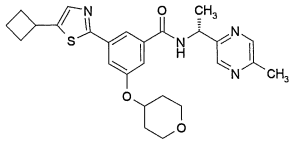
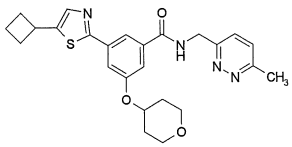
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 5AZ (158mg, 430 µmol), hợp chất trung gian VI (103mg, 451µmol), HATU (229mg, 602µmol) và DIPEA (300µl, 1,7mmol) trong DMF (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi hỗn hợp phản ứng này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế vật chất còn lại bằng HPLC điều chế (Phương pháp 1) để thu được 90mg (hiệu suất 39%) hợp chất nêu ở đề mục này.

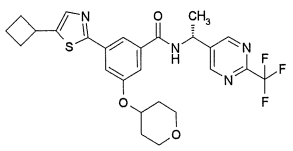
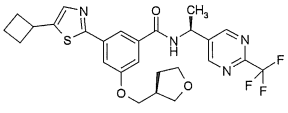
LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,14 phút, MS ES+ m/z = 541 $(M+H)^+$.

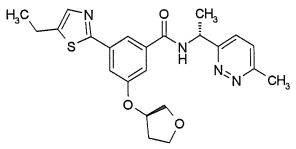
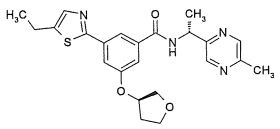
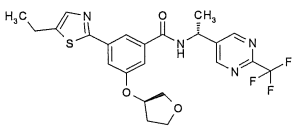
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,25 (d, 4 H) 3,08 - 3,32 (m, 4 H) 4,93 (br. s., 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 9,05 - 9,25 (m, 3 H).

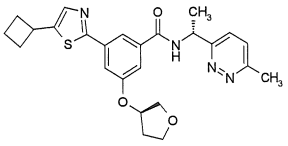
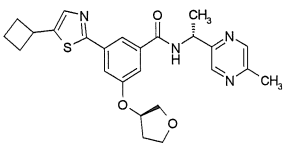
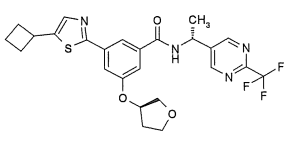
Tương tự như quy trình được mô tả cho việc điều chế hợp chất theo ví dụ 232, các dẫn xuất dưới đây đã được điều chế:

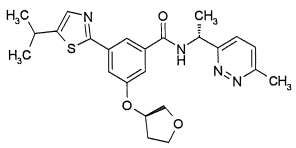
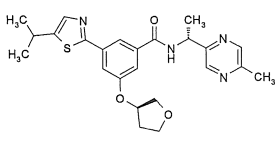
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
233		3-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,24 (m, 4 H) 3,10 - 3,31 (m, 4 H) 4,92 (t, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,53 - 7,74 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt = 1,16 phút, MS ES+ m/z = 540 $(M+H)^+$.
234		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 1,91 - 2,08 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,85 (m, 2 H) 4,67 - 4,81 (m, 1 H) 5,12 - 5,31 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,94 (t, 1

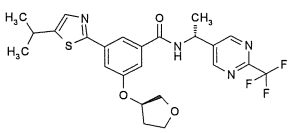
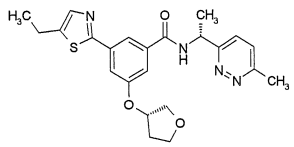
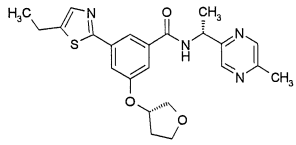
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			H) 8,44 - 8,59 (m, 2 H) 9,02 - 9,14 (m, 1 H).
235		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ [ppm] 1,38 (t, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,96 (dd, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 4,66 - 4,81 (m, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 7,55 (dd, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,97 (t, 1 H).
236		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,64 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 3 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,76 - 3,91 (m, 3 H) 4,76 (s, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,45 - 8,60 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
237		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-5-(tetrahydro-2H-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,64 (s, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 (m, 3 H) 2,13 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,43 - 3,60 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 3 H) 4,73 (m, 3 H) 7,48 -

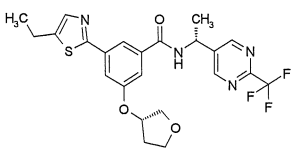
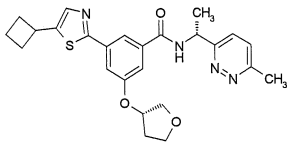
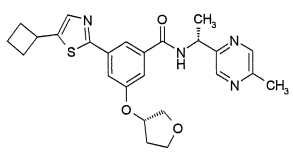
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		pyran-4-yloxy)benzamit	7,64 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,38 (s, 1 H).
238		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,42 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 - 1,71 (m, 5 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,72 - 3,95 (m, 3 H) 4,69 - 4,84 (m, 1 H) 5,29 (s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
239		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 2): rt: 1,42 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 2,43 (dt, 2 H) 2,62 - 2,75 (m, 1 H) 3,51 - 3,71 (m, 2 H) 3,73 - 3,90 (m, 3 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,07 - 9,20 (m, 3 H).

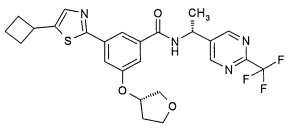
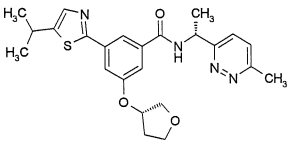
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
240		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,04 phút, MS ES+ m/z = 439 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,71 - 4,00 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 (t, 1 H) 7,97 (t1 H) 9,14 (d, 1 H).
241		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,14 phút, MS ES+ m/z = 439 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,16 - 2,32 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,14 - 5,29 (m, 2 H) 7,44 - 7,57 (m, 1 H) 7,68 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,10 (d, 1 H).
242		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,28 phút, MS ES+ m/z = 493 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 2

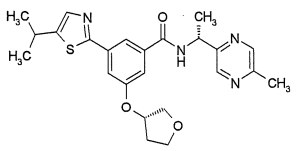
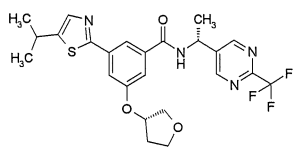
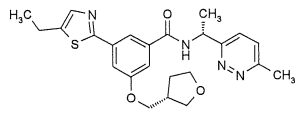
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,22 (m, 3 H).
243		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 465 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,79 - 2,07 (m, 3 H) 2,09 - 2,31 (m, 3 H) 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,69 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,46 - 7,64 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
244		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 465 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,84 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,31 (m, 3 H) 2,39 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,72 - 3,98 (m, 5 H) 5,13 - 5,30 (m, 2 H) 7,53 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).
245		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 519 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz,

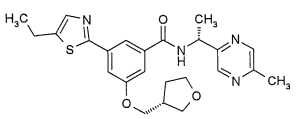
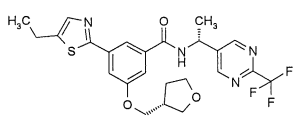
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	DMSO-d_6) [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,81 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,35 (m, 3 H) 2,44 (dt, 2 H) 3,72 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,21 (m, 3 H).
246		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,12 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,90 - 2,07 (m, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (d, 1 H) 3,70 - 3,99 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
247		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,21 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,71 - 4,00 (m, 4 H) 5,15 - 5,32 (m, 2 H) 7,53 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).

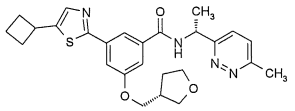
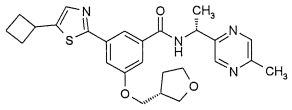
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
248		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,34 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
249		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,04 phút, MS ES+ m/z = 439 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (t, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
250		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,13 phút, MS ES+ m/z = 439 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 2,02 (m, 1 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,82 - 2,99 (m, 2 H) 3,70 - 4,00 (m, 4 H) 5,13 - 5,31 (m, 2 H) 7,53 (m,

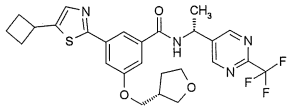
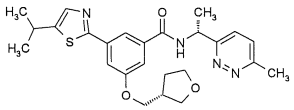
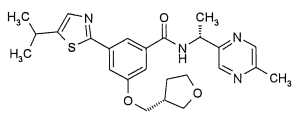
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,45 - 8,61 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).
251		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,28 phút, MS ES+ m/z = 493 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,89 - 2,09 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,90 (q, 2 H) 3,69 - 3,99 (m, 4 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 9,06 - 9,20 (m, 3 H).
252		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 465 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,84 - 2,08 (m, 3 H) 2,09 - 2,34 (m, 3 H) 2,44 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,74 - 3,95 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,98 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
253		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 465 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,83 - 2,07 (m, 3 H) 2,08 - 2,31

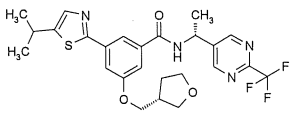
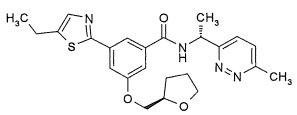
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	(m, 3 H) 2,39 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,73 - 3,97 (m, 5 H) 5,13 - 5,31 (m, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 8,43 - 8,62 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).
254		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 519 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,79 - 2,06 (m, 3 H) 2,08 - 2,36 (m, 3 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 3,66 - 3,98 (m, 5 H) 5,21 (d, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,44 - 7,59 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,08 - 9,22 (m, 3 H).
255		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,12 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,31 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 - 3,98 (m, 4 H) 5,13 - 5,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).

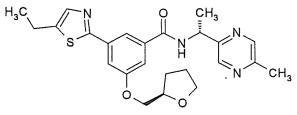
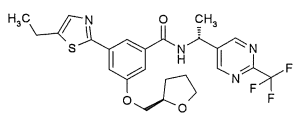
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
256		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,21 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,54 (d, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 - 3,99 (m, 4 H) 5,15 - 5,31 (m, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
257		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,34 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,16 - 5,24 (m, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,43 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,07 - 9,24 (m, 3 H).
258		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,10 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,85 - 2,98

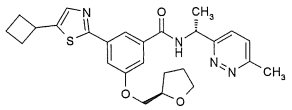
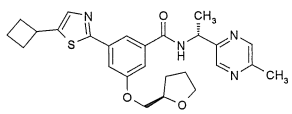
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			(m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,68 (m, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,37 (t, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
259		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,55 (d, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 1,95 - 2,11 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 5,23 (t, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).
260		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,32 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (dd, 2 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (dd, 2 H) 5,30 (m, 1 H)

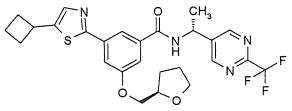
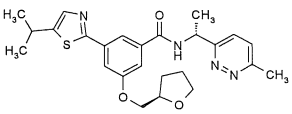
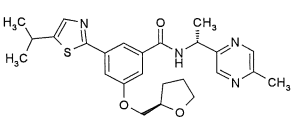
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			7,55 (dt, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,21 (m, 3 H).
261		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,22 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,76 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,22 (m, 4 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,90 (m, 3 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
262		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 1,84 - 2,21 (m, 5 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,62 - 2,73 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,90 (m, 3 H) 3,95 - 4,14 (m, 2 H) 5,16 - 5,30 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,44 - 8,61 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).

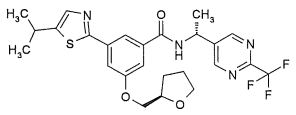
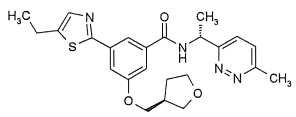
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
263		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,43 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 - 2,21 (m, 5 H) 2,43 (m, 2 H) 2,61 - 2,75 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 3 H) 3,96 - 4,13 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 9,06 - 9,21 (m, 3 H).
264		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,78 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 3,27 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 5,37 (t, 1 H) 7,45 - 7,64 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
265		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,63 - 1,79 (m, 1 H)

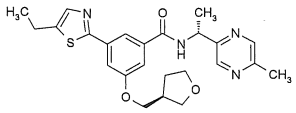
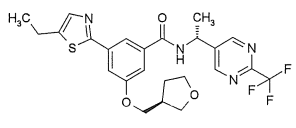
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,59 - 2,79 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (d, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,24 (m, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,42 - 8,60 (m, 2 H) 9,07 (d, 1 H).
266		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,38 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,71 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,68 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,61 - 3,71 (m, 1 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,96 - 4,15 (m, 2 H) 5,30 (t, 1 H) 7,55 (dt, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,21 (m, 3 H).
267		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,97 - 4,13 (m, 2

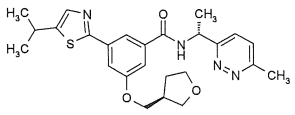
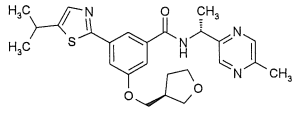
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
268		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,20 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,54 (d, 3 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,28 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,55 (d, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,43 - 8,61 (m, 2 H) 9,09 (d, 1 H).
269		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,34 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,85 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (t, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,07 - 9,20 (m, 3 H).

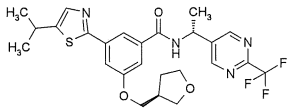
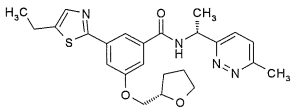
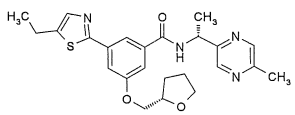
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
270		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,24 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,45 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
271		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,32 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,55 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,79 - 1,94 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,38 - 2,46 (m, 2 H) 2,46 - 2,48 (s, 3 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 4,01 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (t, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,46 - 8,58 (m, 2 H) 9,08 (d, 1 H).

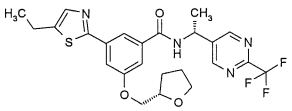
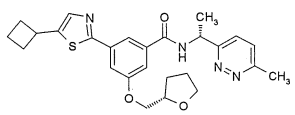
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
272		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,44 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 2,07 (m, 5 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,08 - 9,19 (m, 3 H).
273		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,19 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,30 - 1,37 (m, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 2,10 (m, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,13 (d, 1 H).
274		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,27 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,30 - 1,38 (m, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,67 - 1,77

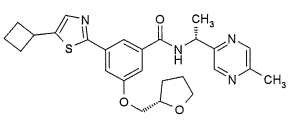
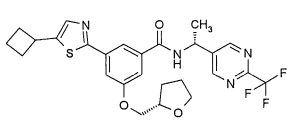
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	(m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,08 (d, 1 H).
275		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,40 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,68 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 4,01 - 4,13 (m, 2 H) 4,19 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,08 - 9,19 (m, 3 H).
276		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,10 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,81 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H) 2,84 - 2,98

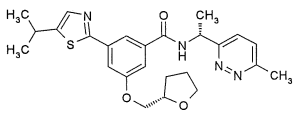
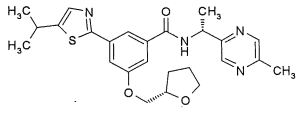
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			(m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
277		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,55 (d, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 1,99 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 - 4,14 (m, 2 H) 5,23 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,07 (d, 1 H).
278		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,32 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 1 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,72 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 (t, 1

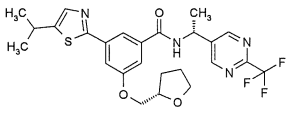
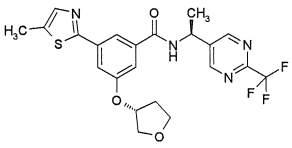
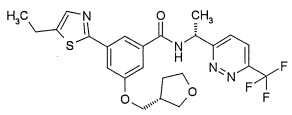
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,21 (m, 3 H).
279		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,90 (m, 2 H) 4,02 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
280		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,55 (d, 3 H) 1,64 - 1,82 (m, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,60 - 2,76 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,81 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,24 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,07 (d, 1 H).

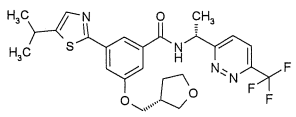
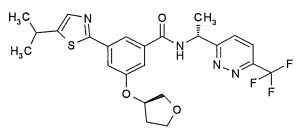
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
281		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,38 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,27 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 4,05 (m, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,18 (m, 3 H).
282		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,44 - 7,63 (m, 4 H) 7,67 (t, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
283		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,20 phút, MS ES+ m/z = 453 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H)

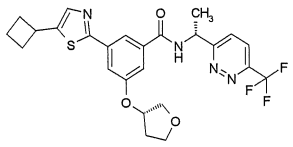
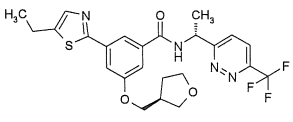
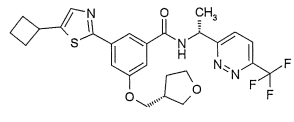
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	1,54 (d, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,55 (d, 2 H) 7,67 (t, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).
284		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,34 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,07 - 9,22 (m, 3 H).
285		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,24 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,90 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 2

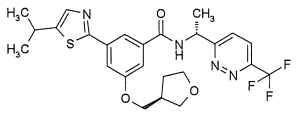
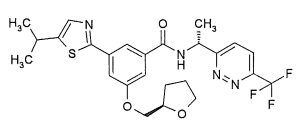
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			H) 2,59 (s, 3 H) 3,69 (m, 1 H) 3,80 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H) 7,68 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
286		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,32 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,90 (m, 3 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,69 (m, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 3,97 - 4,14 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,10 (d, *J*=7,35 Hz, 1 H).
287		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,44 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 3 H) 2,00 (m, 2 H) 2,14 (m, 2 H) 2,43 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 2 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H)

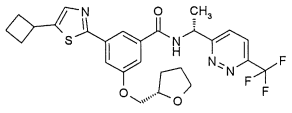
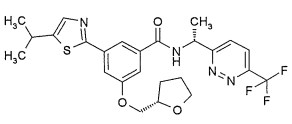
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			5,19 - 5,37 (m, 1 H) 7,44 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,05 - 9,23 (m, 3 H).
288		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,19 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,59 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 4,08 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 4 H) 7,69 (d, 1 H) 7,97 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
289		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,28 phút, MS ES+ m/z = 467 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,54 (d, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,28 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,96 (t, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).

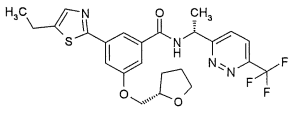
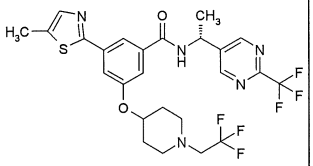
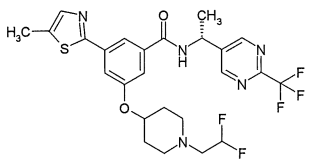
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
290		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,40 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,04 - 9,22 (m, 3 H).
291		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,20 phút, MS ES+ m/z = 479 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,72 - 3,97 (m, 4 H) 5,13 - 5,37 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (d, 1 H) 7,93 (t, 1 H) 9,05 - 9,25 (m, 3 H).
292		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyrida	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,29 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,57 - 1,78 (m, 4 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,61 - 2,79 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,63

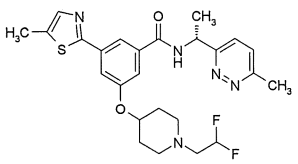
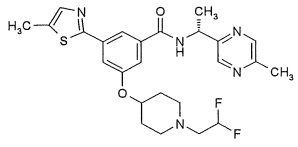
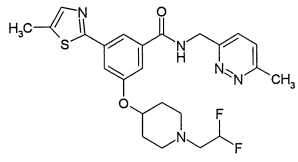
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		zin-3-yl]etyl}benzamit	- 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 3,94 - 4,19 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,11 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
293		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,35 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (m, 4 H) 1,95 - 2,15 (m, 1 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,50 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,91 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
294		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,93 - 2,10 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,13 - 5,28 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,48 - 7,62 (m, 2 H) 7,70 (d, 1 H) 7,94 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).

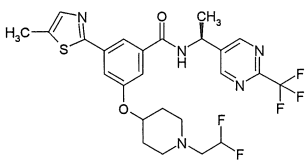
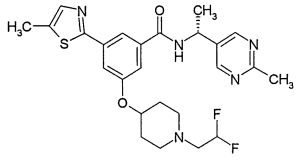
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
295		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,35 phút, MS ES+ m/z = 519 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,82 - 2,06 (m, 3 H) 2,07 - 2,31 (m, 3 H) 2,43 (m, 2 H) 3,70 - 3,99 (m, 5 H) 5,22 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 - 8,14 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
296		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,29 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,29 (t, 3 H) 1,65 (m, 4 H) 1,91 - 2,12 (m, 1 H) 2,61 - 2,78 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 2 H) 3,94 - 4,17 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
297		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyrida	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,65 (m, 4 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,09 (m, 2 H) 2,10 - 2,23 (m, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,61 - 2,78

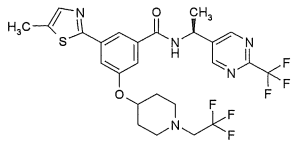
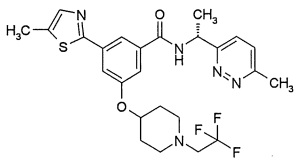
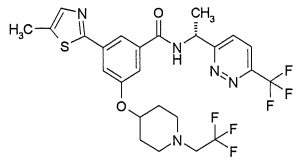
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		zin-3-yl]etyl}benzamit	(m, 1 H) 3,58 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 3 H) 3,94 - 4,15 (m, 2 H) 5,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,93 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
298		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,35 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (m, 4 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,60 - 2,76 (m, 1 H) 3,20 - 3,31 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 2 H) 3,93 - 4,16 (m, 2 H) 5,37 - 5,57 (m, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,93 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,18 - 9,36 (m, 1 H).
299		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,37 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 5,49

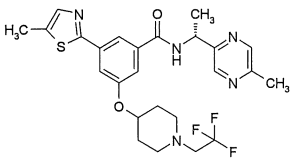
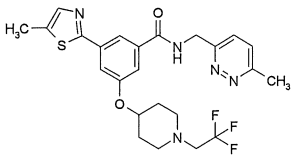
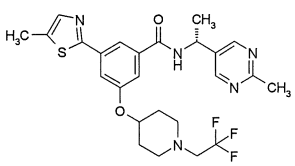
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			(m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,94 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,28 (d, 1 H).
300		3-(5-xyclobutyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,41 phút, MS ES+ m/z = 533 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 3 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,75 - 3,90 (m, 2 H) 3,96 - 4,14 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,93 - 8,10 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
301		3-[5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,37 phút, MS ES+ m/z = 521 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,33 (d, 6 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,77 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 3,20 - 3,32 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 5,49 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,69 (d, 1 H) 7,92 - 8,11 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,28 (d, 1 H).

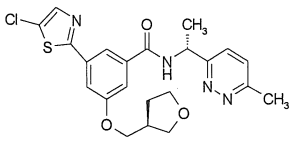
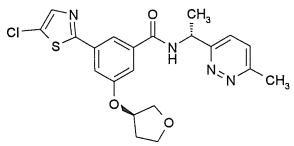
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
302		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,30 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 1,65 (d, 3 H) 1,69 - 1,80 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 1 H) 2,90 (m, 2 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 5,37 - 5,59 (m, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 7,68 (t, 1 H) 7,92 - 8,09 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
303		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 574 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,55 - 2,66 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 4,52 - 4,67 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,90 (t, 1 H) 9,05 - 9,21 (m, 3 H).
304		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,97 phút, MS ES+ m/z = 556 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (m, 5 H) 1,84 - 2,10 (m, 2 H) 2,62 - 3,01 (m, 4 H) 4,42 - 4,73 (m, 1 H)

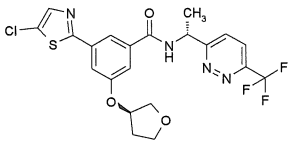
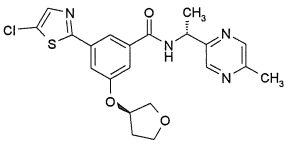
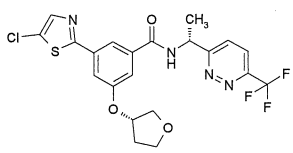
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	5,29 (m, 1 H) 5,85 - 6,42 (m, 1 H) 7,42 - 7,70 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 9,12 (m, 3 H).
305		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,77 phút, MS ES+ m/z = 502 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,58 (d, 3 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,70 - 2,89 (m, 4 H) 3,33 (s, 2 H) 4,50 - 4,67 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,69 (m, 5 H) 7,92 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
306		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,84 phút, MS ES+ m/z = 502 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,69 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,68 - 2,86 (m, 4 H) 3,21 - 3,46 (m, 2 H) 4,48 - 4,66 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,91 (t, 1 H) 8,44 - 8,60 (m, 2 H) 9,10 (d, 1 H).
307		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(6-metylpyridazin-3-	LCMS (Phương pháp 2): rt: 1,09 phút, MS ES+ m/z = 488 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,68 (m, 2 H)

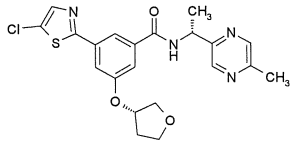
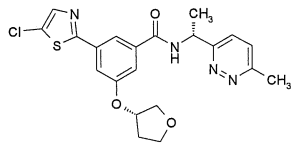
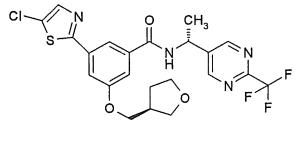
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		yl)metyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	1,88 - 2,04 (m, 2 H) 2,55 - 2,64 (s, 3 H) 2,69 - 2,85 (m, 4 H) 3,33 (s, 2 H) 4,56 (m, 1 H) 4,73 (d, 2 H) 6,14 (m, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 4 H) 7,64 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H).
308		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,98 phút, MS ES+ m/z = 556 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (m, 5 H) 1,86 - 2,18 (m, 2 H) 2,61 - 3,05 (m, 4 H) 4,35 - 4,80 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 5,85 - 6,45 (m, 1 H) 7,44 - 7,71 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 9,03 - 9,27 (m, 3 H).
309		3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,78 phút, MS ES+ m/z = 502 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (d, 3 H) 1,67 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,69 - 2,84 (m, 4 H) 3,33 (br. s., 2 H) 4,50 - 4,65 (m, 1 H) 5,09 - 5,24 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 8,71 (s, 2 H) 9,05 (d, 1 H).

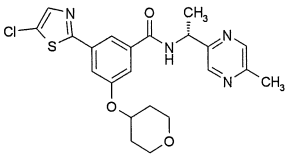
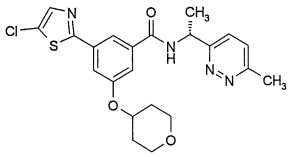
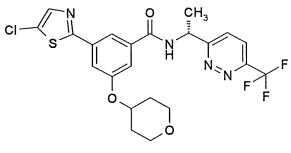
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
310		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,39 phút, MS ES+ m/z = 502 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 1,69 (br. s., 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,62 (br. s., 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 4,51 - 4,70 (m, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,90 (t, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 3 H).
311		N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,15 phút, MS ES+ m/z = 520 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,58 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,95 (br. s., 2 H) 2,55 - 2,68 (m, 5 H) 2,85 (m, 2 H) 3,10 - 3,28 (m, 2 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,45 - 7,69 (m, 5 H) 7,93 (t, 1 H) 9,14 (d, 1 H).
312		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyrida	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,35 phút, MS ES+ m/z = 574 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (m, 5 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 2,62 (br. s., 2 H) 2,86 (br. s., 2 H) 3,21 (m, 2 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,94 (t,

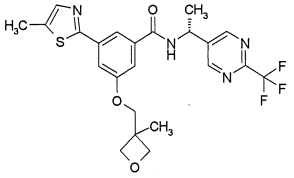
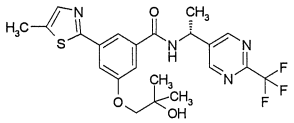
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		zin-3-yl]etyl}benzamit	1 H) 8,04 (d, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 9,29 (d, 1 H).
313		N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 520 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,56 - 2,70 (m, 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 3,20 (q, 2 H) 4,50 - 4,66 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H).
314		N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 506 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,58 - 1,77 (m, 2 H) 1,88 - 2,07 (m, 2 H) 2,56 - 2,70 (m, 5 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,29 (m, 2 H) 4,51 - 4,65 (m, 1 H) 4,73 (d, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 4 H) 7,64 (d, 1 H) 7,95 (t, 1 H) 9,39 (s, 1 H).
315		N-[(1R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etyl]-3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[1-(2,2,2-	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,17 phút, MS ES+ m/z = 520 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,68 (m, 2 H) 1,94 (m, 2 H) 2,55

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		trifloetyl)piperidin-4-yl]oxy}benzamit	- 2,70 (m, 5 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 4,59 (br. s., 1 H) 5,16 (m, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 8,71 (s, 2 H) 9,05 (d, 1 H).
316		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 459 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H) 1,97 - 2,14 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 1 H) 3,57 (dd, 1 H) 3,67 (m, 1 H) 3,81 (td, 2 H) 4,06 (dd, 2 H) 5,36 (m, 1 H) 7,42 - 7,69 (m, 4 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).
317		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 445 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,91 - 2,08 (m, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 1 H) 2,56 - 2,63 (s, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,22 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 4 H) 7,91 - 8,07 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).

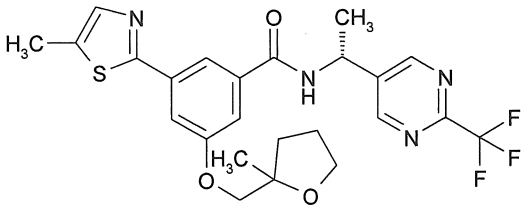
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
318		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 499 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 1 H) 2,18 - 2,32 (m, 1 H) 3,67 - 4,01 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H) 7,90 - 8,09 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,31 (d, 1 H).
319		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,15 phút, MS ES+ m/z = 445 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,91 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,70 - 3,97 (m, 4 H) 5,13 - 5,30 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 2 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
320		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,26 phút, MS ES+ m/z = 499 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (d, 3 H) 1,89 - 2,10 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 3,69 - 3,99 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,58 (dt, 2 H) 7,90 - 8,12 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,31 (d, 1 H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
321		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,16 phút, MS ES+ m/z = 445 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,94 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,33 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,71 - 3,97 (m, 4 H) 5,12 - 5,29 (m, 2 H) 7,56 (dt, 2 H) 7,91 - 8,04 (m, 2 H) 8,49 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,12 (d, 1 H).
322		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 445 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (d, 3 H) 1,93 - 2,12 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,71 - 3,98 (m, 4 H) 5,23 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,48 - 7,66 (m, 4 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 9,17 (d, 1 H).
323		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 513 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ [ppm] 1,69 (m, 4 H) 1,98 - 2,17 (m, 1 H) 2,59 - 2,78 (m, 1 H) 3,59 - 3,79 (m, 2 H) 3,80 - 4,03 (m, 4 H) 5,43 - 5,63 (m, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,47

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			(dd, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H).
324		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,21 phút, MS ES+ m/z = 459 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,54 (d, 3 H) 1,62 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 3,76 - 3,93 (m, 2 H) 4,77 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 7,88 - 8,06 (m, 2 H) 8,43 - 8,60 (m, 2 H) 9,11 (d, 1 H).
325		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)etyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 459 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,59 (m, 5 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,52 (m, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 4,73 - 4,85 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,51 - 7,65 (m, 4 H) 7,90 - 8,07 (m, 2 H) 9,16 (d, 1 H).
326		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyrida	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,31 phút, MS ES+ m/z = 513 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,65 (m, 5 H) 1,99 (m, 2 H) 3,52 (m, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 4,69 - 4,85 (m, 1 H) 5,48 (m, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		zin-3-yl]etyl}benzamit	H) 7,90 - 8,10 (m, 3 H) 8,25 (d, 1 H) 9,30 (d, 1 H).
327		3-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 493 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,39 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 4,33 (d, 2 H) 4,54 (d, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).
328		3-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 481 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,23 (s, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 3,84 (s, 2 H) 4,70 (s, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).

Ví dụ 329: 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang



Hợp chất theo ví dụ 329 (69mg) được điều chế từ hợp chất trung gian 5BX theo cách tương tự với quy trình được mô tả cho ví dụ 232.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,30 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,24 - 1,32 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,74 (m, 1 H) 1,93 (m, 3 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,06 - 9,23 (m, 3 H).

Hợp chất theo ví dụ 329 (54,5mg, 108µmol) được phân ly thành hai chất đồng phân không đối quang bằng HPLC điều chế không đối xứng (Phương pháp A, 54,5mg trong 2,5ml etanol) để thu được hợp chất theo ví dụ 330 (Chất đồng phân không đối quang 1, 16mg, rt: 5,6-7,4 phút) và hợp chất theo ví dụ 331 (Chất đồng phân không đối quang 2, 16mg, rt: 8,0-10,1 phút).

Ví dụ 330: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC không đối xứng phân tích, phương pháp A, rt: 2,61 phút.

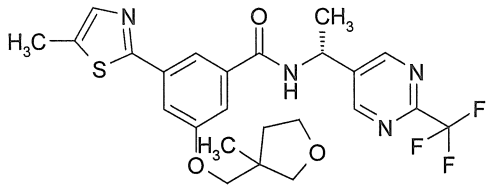
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,28 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) _ (m, 3 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 3,95 (d, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,23 (m, 3 H).

Ví dụ 331: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC không đối xứng phân tích, phương pháp A, rt: 3,16 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,28 (s, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 1,93 (m, 3 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H).

Ví dụ 332: 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang



Hợp chất theo ví dụ 332 (1070mg) được điều chế từ hợp chất trung gian 5BY theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 232.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,32 phút, MS ES+ m/z = 507 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 4 H) 1,93 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,47 - 7,71 (m, 3 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,25 (m, 3 H).

Hợp chất theo ví dụ 332 (1000mg, 1,97mmol) được phân ly thành hai chất đồng phân không đối quang bằng HPLC điều chế không đối xứng (Phương pháp B, 1000mg trong 7ml DCM/ metanol (1:1)) để thu được hợp chất theo ví dụ 333 (Chất đồng phân không đối quang 1, 294mg, rt: 6,0-8,0 phút) và hợp chất theo ví dụ 334 (Chất đồng phân không đối quang 2, 276mg, rt: 9,0-10,0 phút).

Ví dụ 333: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC không đối xứng phân tích, phương pháp B, rt: 2,89 phút.

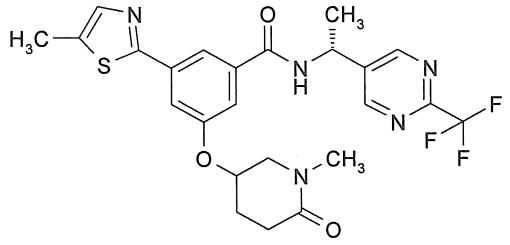
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,61 (m, 4 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,81 (td, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 3 H).

Ví dụ 334: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC không đối xứng phân tích, phương pháp B, rt: 4,26 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,21 (s, 3 H) 1,51 - 1,74 (m, 4 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 3,39 (d, 1 H) 3,71 (d, 1 H) 3,80 (td, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 9,06 - 9,25 (m, 3 H).

Ví dụ 335: 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang



Hợp chất theo ví dụ 335 (760mg) được điều chế từ hợp chất trung gian 5BZ theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 232.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,09 phút, MS ES+ m/z = 520 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,18 - 2,43 (m, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,20 - 5,36 (m, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,04 - 9,23 (m, 3 H).

Hợp chất theo ví dụ 335 (700mg, 1,35mmol) được phân ly thành hai chất đồng phân không đối quang bằng HPLC điều chế không đối xứng (Phương pháp E, 700mg trong 6ml DCM/ metanol (1:1)) để thu được hợp chất theo ví dụ 336 (Chất đồng phân không đối quang 1, 150mg, rt: 7,00-9,00 phút) và hợp chất theo ví dụ 337 (Chất đồng phân không đối quang 2, 140mg, rt: 10,00-12,60 phút).

Ví dụ 336: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp E, rt: 2,11 phút.

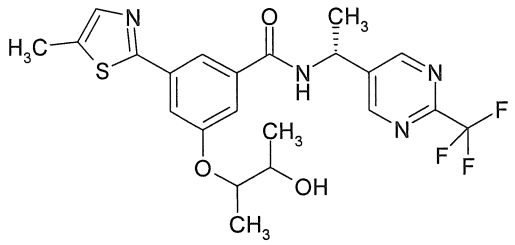
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 1 H) 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 5,05 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,56 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 9,06 - 9,23 (m, 3 H).

Ví dụ 337: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp E, rt: 2,88 phút.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,21 - 2,30 (m, 1 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 1 H) 4,95 - 5,12 (m, 1 H) 5,22 - 5,37 (m, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 3 H).

Ví dụ 338: 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis



Hợp chất theo ví dụ 338 (154mg) được điều chế từ hợp chất trung gian 5CB theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 232.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,18 phút, MS ES+ m/z = 481 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,11 (d, 3 H) 1,21 (dd, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 3,68 - 3,86 (m, 1 H) 4,34 - 4,48 (m, 1 H) 4,87 (dd, 1 H) 5,20 - 5,38 (m, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 9,06 - 9,22 (m, 3 H).

Hợp chất theo ví dụ 338 (646mg, 1,34mmol) được phân ly thành hai chất đồng phân không đối quang bằng HPLC điều chế không đối xứng (Phương pháp D, 646mg trong 5ml DCM/ metanol (1:1)) để thu được hợp chất theo ví dụ 339 (Chất đồng phân cis 1, 197mg, rt: 9,7-10,8 phút) và hợp chất theo ví dụ 340 (Chất đồng phân cis 2, 198mg, rt: 11,7-13,4 phút).

Ví dụ 339: Chất đồng phân cis 1; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp D, rt: 5,73 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,09 - 1,12 (m, 6 H) 1,21 (d, 3 H) 1,61 (d, J=7,35 Hz, 3 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 4,43 (m, 1 H) 4,86 (d, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t, 1 H) 9,05 - 9,22 (m, 3 H).

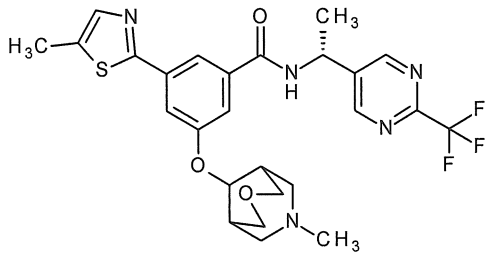
Ví dụ 340: Chất đồng phân cis 2; 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích không đối xứng, phương pháp D, rt: 6,97 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,09 - 1,14 (m, 3 H) 1,20 (d, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 3,64 - 3,87 (m, 1 H) 4,33 - 4,50 (m, 1 H) 4,87 (d, 1 H) 5,18 - 5,38 (m, 1 H) 7,53 (m, 2 H) 7,64 (d, 1 H) 7,89 (t1 H) 9,05 - 9,24 (m, 3 H).

Ví dụ 341

3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 109 (100mg, 187μmol), formaldehyt (140μl, dung dịch 37%, 1,9mmol), axit axetic (107μl, 100%, 1,9mmol) trong 1,2-dicloetan (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (113mg, 1,9mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào đó và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 57mg (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,92 phút, MS ES+ m/z = 548 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 6 H) 1,91 (br. s., 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,16 (s, 6 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 2,71 - 2,86 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2

H) 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,90 - 4,05 (m, 4 H) 4,58 - 4,69 (m, 1 H) 4,71 - 4,85 (m, 1 H) 5,20 - 5,37 (m, 2 H) 7,51 - 7,69 (m, 6 H) 7,94 (s, 2 H) 9,12 (s, 4 H) 9,17 - 9,25 (m, 2 H).

Hợp chất theo ví dụ 341 (281mg, 0,51mmol) được tách thành hai chất đồng phân lập thể bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp F, 281mg trong 4ml DMSO) để thu được hợp chất theo ví dụ 342 (Chất đồng phân lập thể 1, 125mg, rt:.7,0-8,0 phút) và hợp chất theo ví dụ 343 (Chất đồng phân lập thể 2, 100mg, rt: 9,0-11,0 phút).

Ví dụ 342: Chất đồng phân lập thể 1; 3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích, phương pháp F, rt: 2,38 phút.

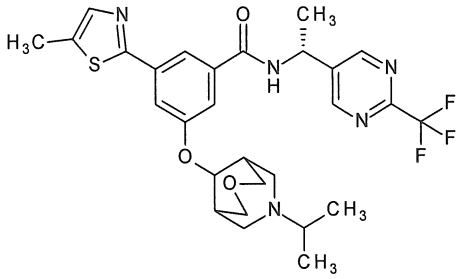
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,91 (br. s., 2 H) 2,17 (s, 3 H) 3,05 (d, 2 H) 3,65 (d, 2 H) 3,98 (d, 2 H) 4,63 (br. s., 1 H) 5,29 (m, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H).

Ví dụ 343: Chất đồng phân lập thể 2; 3-[(7-metyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

HPLC phân tích, phương pháp F, rt: 2,89 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,62 (d, 3 H) 2,00 (br. s., 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 2,69 - 2,82 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 3,95 (m, 2 H) 4,77 (br. s., 1 H) 5,21 - 5,38 (m, 1 H) 7,49 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,13 (s, 2 H) 9,17 - 9,26 (m, 1 H).

Ví dụ 344: 3-[(7-isopropyl-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể

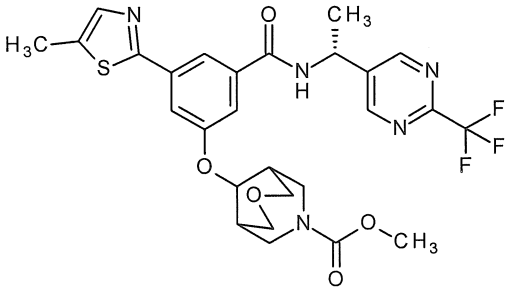


Hợp chất theo ví dụ 344 (66,7mg) được điều chế từ hợp chất trung gian 109 (100mg, 187µmol) theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 341.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 0,95 phút, MS ES+ m/z = 576 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,99 (m, 12 H) 1,61 (d, 6 H) 1,92 (br. s., 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 6 H) 2,93 - 3,08 (m, 2 H) 3,62 (m, 2 H) 3,80 (m, 2 H) 3,91 (m, 4 H) 4,54 - 4,67 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H) 5,29 (m, 2 H) 7,50 - 7,67 (m, 6 H) 7,93 (s, 2 H) 9,12 (s, 4 H) 9,17 - 9,30 (m, 2 H).

Ví dụ 345: metyl 9-[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]-3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonan-7-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân lập thể



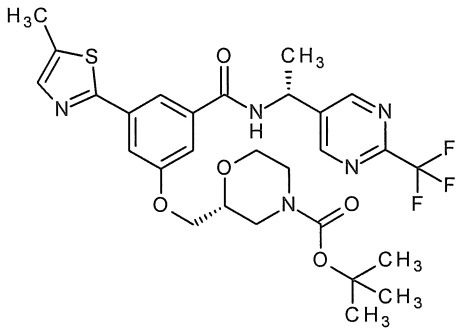
Bổ sung metyl carbonochloridat (43µl, 560µmol) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian 109 (100mg, 187 µmol) và DIPEA (160µl, 940µmol) trong DCM (4,6ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Bổ sung nước và DCM vào, tách các pha và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4, lọc và bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 75mg (hiệu suất 68%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LCMS (Phương pháp 1): rt: 1,20 phút, MS ES+ m/z = 592 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,61 (d, 6 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 3,58 (d, 6 H) 3,64 - 3,81 (m, 4 H) 3,97

(m, 6 H) 4,16 - 4,43 (m, 2 H) 4,84 - 4,99 (m, 2 H) 5,21 - 5,37 (m, 2 H) 7,54 - 7,72 (m, 6 H) 7,95 (d, 2 H).

Ví dụ 346: Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

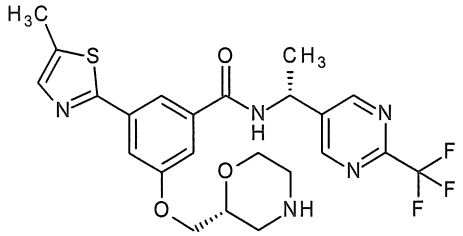


Bổ sung T3P (32ml, 54,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5CE (28,21g, 45,4mmol), hợp chất trung gian VI (11,4g, 50,0mmol) và DIPEA (31,6ml, 181,8mmol) trong etyl axetat (400ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung tiếp hợp chất trung gian VI (1g, 4,55mmol), DIPEA (3ml, 17,7mmol) và T3P (4ml, 6,82mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và làm khô lớp hữu cơ (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 100% EtOAc trong heptan trên cột KP-SiO_2 đã nhồi trước) để thu được 14,8g (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,43 – 5,31 (m, 1H), 4,15 – 3,76 (m, 6H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,07 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,02 phút, MS (ESIpos): m/z = 608 $(M+H)^+$.

Ví dụ 347: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Bổ sung TFA (17,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 346 (14,7g, 22,3mmol) trong DCM (100ml). Khuấy dung dịch thu được trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiềm hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri hydroxit 2M (100ml) sau đó là dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH bằng 8. Lớp hữu cơ được tách ra và chiết lớp nước bằng DCM. Các phần chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng natri sulfat), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 10,5g (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Mẫu vật chất này được sử dụng để điều chế hợp chất theo ví dụ 348 mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 5,42 – 5,32 (m, 1H), 4,14 – 3,53 (m, 6H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,49 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp A) Rt = 1,04 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

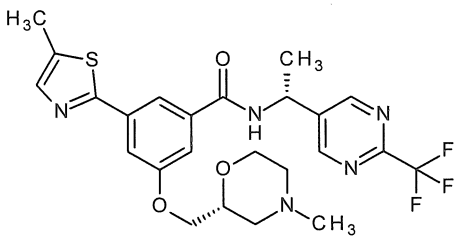
Một phần phân ước của hợp chất theo ví dụ 347 (150mg) được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký SCX rửa giải bằng metanol sau đó là dung dịch amoniac 7N trong metanol. Các phân đoạn có liên quan được cô ở điều kiện áp suất giảm sau đó được làm đông khô từ axetonitril/nước để thu được 145mg hợp chất nêu ở đề mục này để xác định biên dạng và phân tích không đối xứng.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 99,3% e.e. Rt = 10,51 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,94 – 7,80 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,47 – 5,27 (m, 1H), 4,16 – 3,64 (m, 5H), 3,13 – 2,69 (m, 4H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,16 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ 348: 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



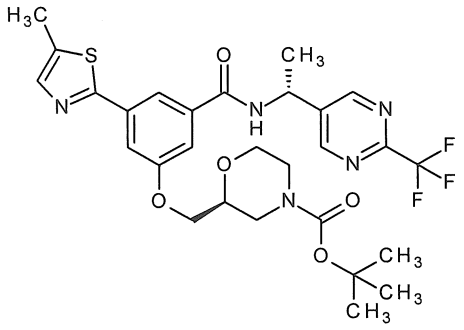
Hợp chất theo ví dụ 347 (10,3g, 19,3mmol), formaldehyt (7,2ml, dung dịch 37% trong nước, 96,4mmol) và axit axetic (1,10ml) được kết hợp trong metanol (250ml) và bổ sung từng phần STAB (12,3g, 57,8mmol) vào đó. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Làm khô pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 10% MeOH trong DCM trên cột đã nhồi trước 340g KP-SiO_2). Các phân đoạn có liên quan được cô sau đó được làm đông khô từ axetonitril/nước để thu được 6,75g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 12): 100% e.e. Rt = 5,09 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,42 – 5,29 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,85 – 2,80 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,15 phút, MS (ESIpos) m/z = 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ 349: Tert-butyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat

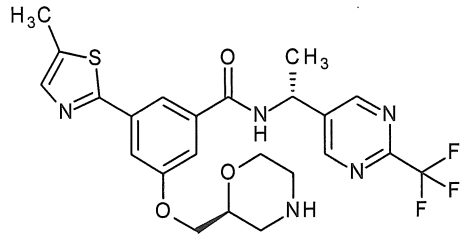


Hợp chất trung gian 5CD (800mg, 1,84mmol), hợp chất trung gian VI (460mg, 2,02mmol) và DIPEA (0,96ml, 5,51mmol) được kết hợp trong DCM (7ml) và HATU (1050mg, 2,76mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Chiết pha nước bằng DCM và làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 10% MeOH trong DCM trên cột đã được nhồi trước 50g KP-SiO_2) để thu được 1,6g (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt không màu.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,45 – 5,30 (m, 1H), 4,21 – 3,49 (m, 10H), 2,51 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 1,32 phút, MS (ESIpos) m/z = 608 $(M+H)^+$.

Ví dụ 350: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Bổ sung TFA (3ml) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 349 (1,6g, 1,98mmol) trong DCM (16ml). Khuấy dung dịch thu được trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Tách lớp hữu cơ ra và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô

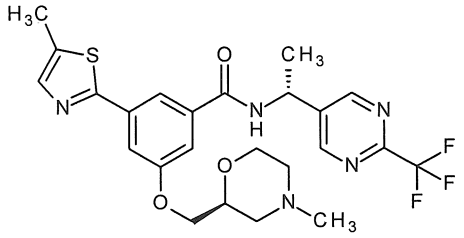
ở điều kiện áp suất giảm để thu được 0,87g (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 100% e.e. Rt = 9,04 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ 8,93 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 11,9, 10,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,14 phút, MS (ESIpos) m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ 351: 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



Hợp chất theo ví dụ 350 (238mg, 0,47mmol), formaldehyt (dung dịch nước 37%, 0,07ml, 0,94mmol) và axit axetic (0,03ml, 0,47mmol) trong DCE (3ml) được khuấy trong 15 phút trước khi bổ sung từng phần STAB (149mg, 0,70mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Tách pha hữu cơ, làm khô (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp HPLC điều chế độ pH cao (Phương pháp A) để thu được 144mg (hiệu suất 59%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sấy thăng hoa để thu được bột màu trắng.

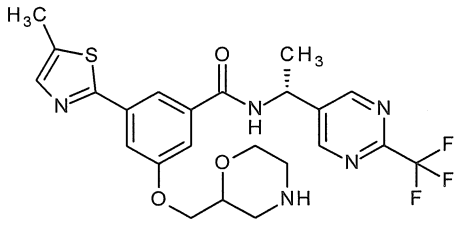
Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 12): 92,4% e.e. Rt = 4,5 phút.

^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,43 – 5,30 (m, 1H), 4,17 – 3,90 (m, 4H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 3,10 – 2,75 (m, 4H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,06 phút, MS (ESIpos) 522 $(M+H)^+$.

Hợp chất theo ví dụ 347 và hợp chất theo ví dụ 350 cũng có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (Ví dụ 352) và sau đó tách bằng phương pháp tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 11).

Ví dụ 352: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của hợp chất theo ví dụ 347 (Chất đồng phân không đối quang 1) và hợp chất theo ví dụ 350 (Chất đồng phân không đối quang 2)



Bổ sung TFA (0,5ml, 6,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 114 (197mg, 0,30mmol) đã hòa tan trong DCM (5ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Thu gom pha hữu cơ và chiết pha nước bằng DCM (2 x 5ml). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 177,0mg (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,91 – 8,87 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,96 – 3,80 (m, 2H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,44 – 2,40 (m, 3H), 1,66 – 1,62 (m, 3H).

LC-MS (Phương pháp A) Rt = 0,98 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ 347: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 11) đối với 60mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang theo ví dụ 352 để thu được 22mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 95,4% e.e. Rt = 10,81 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,85 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,9, 4,2 Hz, 3H), 3,96 – 3,91 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 2,51 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Ví dụ 350: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 11) đối với 60mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang theo ví dụ 352 để thu được để thu được 13,8mg hợp chất nêu ở đề mục này.

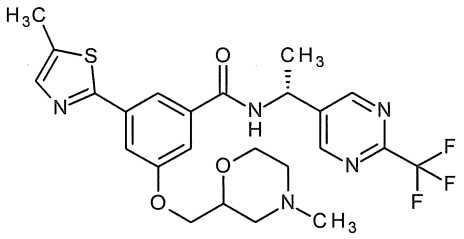
Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 100% e.e. Rt = 9,39 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-*d*): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,30 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,9, 6,0 Hz, 4H), 4,00 (dd, *J* = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,92 (m, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 11,9, 10,5 Hz, 1H), 2,51 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,08 phút, MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

Hợp chất theo ví dụ 348 và hợp chất theo ví dụ 351 cũng có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (Ví dụ 353) và sau đó được tách bằng phương pháp tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 12).

Ví dụ 353: 3-{[4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, được tạo thành dưới dạng hỗn hợp của hợp chất theo ví dụ 348 (Chất đồng phân không đối quang 2) và hợp chất theo ví dụ 351 (Chất đồng phân không đối quang 1)



Hỗn hợp hợp chất theo ví dụ 347 và hợp chất theo ví dụ 350 (94,4mg, 0,19mmol), formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 70µl, 0,93mmol) và axit axetic (100µl) được kết hợp trong metanol (2ml) và bổ sung STAB (118mg, 0,56mmol) vào đó. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi cô ở điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn thu được trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) sau đó chiết bằng DCM (3 x 5ml). Làm khô pha hữu cơ gom lại (bằng $MgSO_4$), lọc và cô ở điều kiện áp suất giảm. Vật chất này được sấy thăng hoa từ axetonitril /nước để thu được 78,7mg (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ 348: 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 12) đối với 52,4mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang theo ví dụ 353 để thu được 22,9mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 96,4% e.e. Rt = 5,15 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 11,6, 1,6 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,11 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ 351: 3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

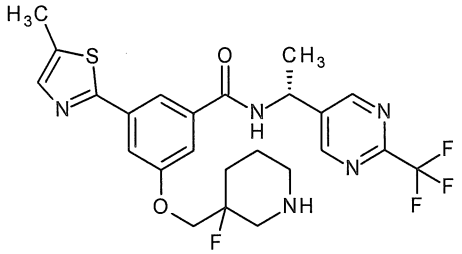
Thực hiện tinh chế HPLC không đối xứng (Phương pháp 12) đối với 52,4mg hỗn hợp chất đồng phân không đối quang theo ví dụ 353 để thu được 21,6mg (hiệu suất 41%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích HPLC không đối xứng (Phương pháp 11): 100% e.e. Rt = 4,58 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,81 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 132 được tạo thành dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 13) thu được chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 354) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 355).



Ví dụ 354: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-(Flopiperidin-3-yl)metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 13) đối với 55,2mg hợp chất trung gian 132 sau đó là tinh chế bằng cột SCX-2 thu được 14mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 13): 100% e.e. Rt = 2,17 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,97 (s, 2H), 7,84 (s,.1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 – 3,99 (m, 2H), 3,43 – 3,22 (m, 1H), 3,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 29,1, 13,9 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,67 – 1,60 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,14 phút, MS (ESIpos): m/z = 524,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 355: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-(Flopiperidin-3-yl)metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

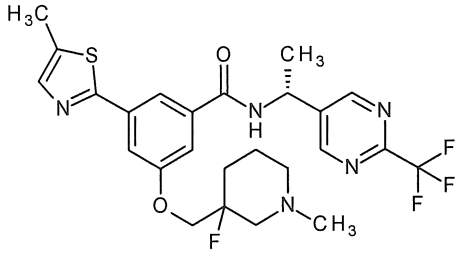
Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 13) đối với 55,2mg hợp chất trung gian 132 sau đó là tinh chế bằng cột SCX-2 thu được 15mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 13): 98,2% e.e. Rt = 3,26 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,90 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,38 – 3,19 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 29,9, 13,7 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 – 1,55 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,12 phút, MS (ESIpos): m/z = 524,4 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 147 được tạo thành dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 14) thu được chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 356) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 357).



Ví dụ 356: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-{[3-flo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 14) đối với 46mg hợp chất trung gian 147 thu được 11mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 14): 100% e.e. Rt = 2,56 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d4): δ [ppm] 9,02 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 2,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 26,8, 12,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,63 (m, 1H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$.

Ví dụ 357: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-{[3-flo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

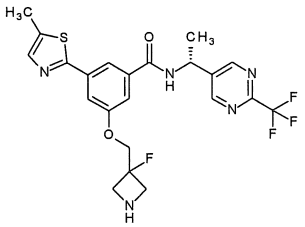
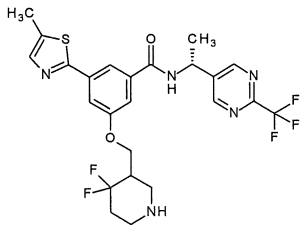
Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 14) đối với 46mg hợp chất trung gian 147 sau đó là tinh chế bằng cột SCX-2 thu được 10mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 14): 97,6% e.e. Rt = 3,06 phút.

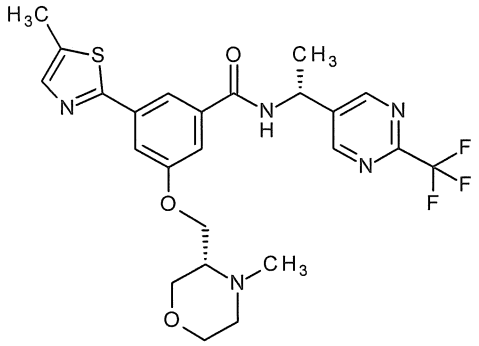
^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d4): δ [ppm] 9,02 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 5,34 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,06 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,61 – 2,47 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 5H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,15 phút, MS (ESIpos): m/z = 538,4 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 346, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và các nguyên liệu ban đầu amin được bảo vệ N-Boc tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
358		3-[(3-floazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,49 (d, J = 23,7 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,26 phút, MS (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$.
359		3-{[4,4-diflopiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,89 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,04 (dt, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,26 phút, MS (ESIpos) m/z = 542 $(M+H)^+$.

Ví dụ 360: 3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

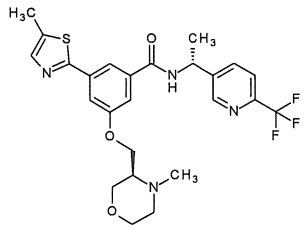
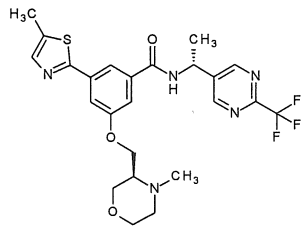


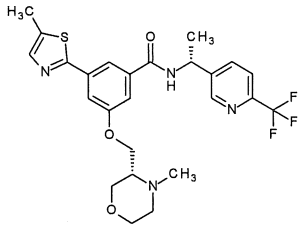
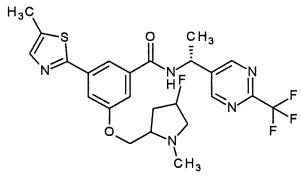
Bổ sung HATU (211,17mg, 0,56mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 28CM (129mg, 0,37mmol), hợp chất trung gian VI (92,7mg, 0,41mmol) và DIPEA (128,98µL, 0,74mmol) trong N,N-dimetylformamit (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hòa tan vật chất này trong MeCN, nước và DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Các phân đoạn tinh khiết được bay hơi trước khi sấy thăng hoa để thu được 107mg (hiệu suất 54,9%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn kết bông màu trắng.

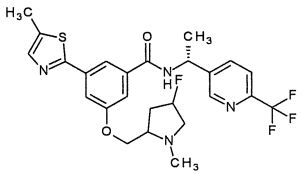
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1H), 2,77 (dt, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,09 phút, MS (ESIpos): m/z = 522,1 $(M+H)^+$.

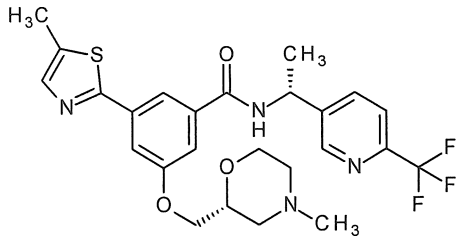
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 360, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng HATU và nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
361		3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 – 2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) 2,20 phút, MS (ESIpos): m/z = 521,1 $(M+H)^+$.
362		3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,06 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,41 – 2,37 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 522,0 $(M+H)^+$.
363		3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,10 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (td, J = 11,3, 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,3, 9,4 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 11,8, 2,6 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,52 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 – 2,39 (m, 4H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,32 phút, MS (ESIpos): 521 $(M+H)^+$.
364		3-{[4-flo-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyri	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 54,2, 4,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H),

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		midin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	3,42 (dd, J = 17,3, 12,5 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,60 – 2,37 (m, 8H), 2,09 (ddd, J = 30,6, 15,2, 6,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,13 phút, MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$.
365		3-{[4-flo-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 54,0, 4,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,4, 5,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 18,1, 11,8 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,63 – 2,37 (m, 8H), 2,09 (ddd, J = 30,4, 14,9, 6,6 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,22 phút, MS (ESIpos): m/z = 523 $(M+H)^+$.

Ví dụ 366: 3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit

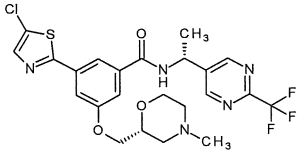


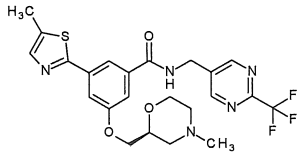
Bổ sung formaldehyt (dung dịch nước 37%, 0,02ml, 0,32mmol) và axit axetic (0,009ml, 0,16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 138 (82mg, 0,16mmol) trong metanol (2ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (51mg, 0,24mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho qua cột SCX (rửa bằng metanol, rửa giải bằng dung dịch amoniac 7N trong metanol) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền cặn thu được bằng nước, lọc và làm khô trong lò chân không cao để thu được 37mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

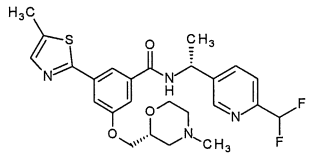
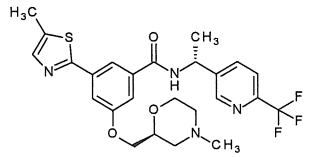
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,64 – 3,45 (m, 1H), 2,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (td, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

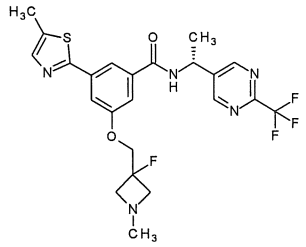
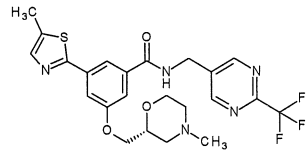
LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,18 phút, MS (ESIpos): m/z = 521,2 $(M+H)^+$.

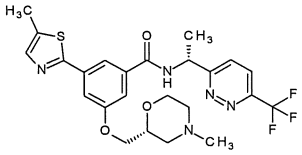
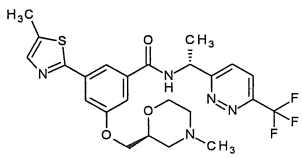
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 366, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng STAB và các nguyên liệu ban đầu amin và aldehyt hoặc keton tương ứng.

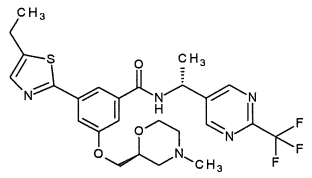
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
367		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H),

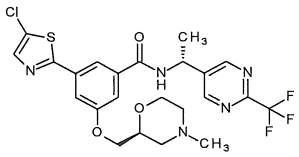
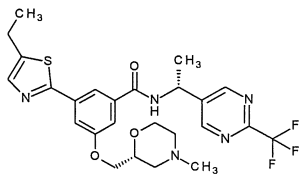
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,79 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 542,0 $(M+H)^+$.
368		3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,86 (s, 2H), 7,80 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 6,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 1,99 phút, MS (ESIpos) m/z = 508 $(M+H)^+$.

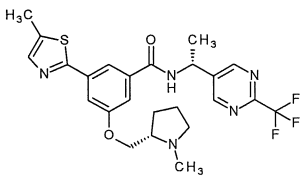
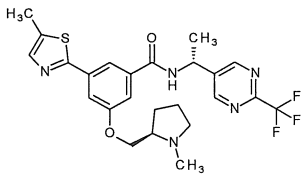
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
369		N-{(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,73 – 8,65 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,75 – 6,51 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 4H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,01 phút, MS (ESIpos): m/z = 503,1 $(M+H)^+$.
370		3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,12 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,56 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

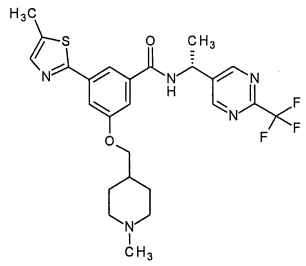
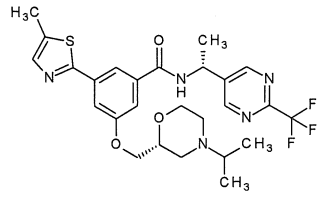
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt= 2,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 521,1 $(M+H)^+$.
371		3-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,38 (d, J = 22,9 Hz, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,44 phút, MS (ESIpos): m/z = 510,00 $(M+H)^+$.
372		3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,75 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (td,

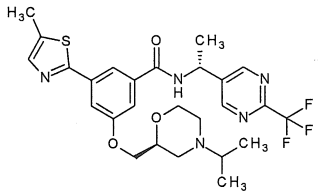
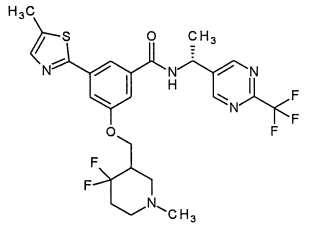
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,00 phút, MS (ESIpos): m/z = 508,0 $(M+H)^+$.
373		3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,93 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 4,15 (ddd, J = 8,6, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (td, J = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,07 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.
374		3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 –

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	7,40 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 13,80 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,10 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.
375		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,94 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,11 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 – 2,76 (m, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 536,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
376		3-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,28 phút, MS (ESIpos): m/z = 542,0 $(M+H)^+$.
377		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 9,20 – 9,06 (m, 3H), 7,94 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (dt, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,55 (td, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (td, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt =2,29 phút, MS (ESIpos): m/z = 536,1 $(M+H)^+$.
378		3-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (250 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 1H), 2,53 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,75 (m, 4H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,41 phút, MS (ESIpos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
379		3-{[(2R)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,92 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 6,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,41 phút, MS (ESIpos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
380		3-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,95 (s, 2H), 7,83 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 2H). LCMS (Phương pháp phân tích F): Rt = 2,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 520 $(M+H)^+$.
381		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-(propan-2-yl)morpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,96 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 3,70 (m, 3H), 2,85 (s, 4H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 - 0,99 (m, 7H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,40 phút, MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
382		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-(propan-2-yl)morpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,00 (d, J=6,5, 6H), 1,62 (d, J=7,1, 3H), 2,14 (t, J=10,6, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,58 - 2,68 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 5,26 - 5,35 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,65 (d, J=1,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J=7,1, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,23 phút, MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$.
383		3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,87 (s, 2H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,32 (dt, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 2,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,46 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 4H), 2,19 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,29 phút, MS (ESIpos) m/z = 556 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		không đối quang	

Hợp chất theo ví dụ 383 được tạo thành dưới dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 15) thu được chất đồng phân không đối quang 1 (Ví dụ 384) và chất đồng phân không đối quang 2 (Ví dụ 385).

Ví dụ 384: Chất đồng phân không đối quang 1; 3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

Tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 15) đối với 90,3mg hợp chất theo ví dụ 383 thu được 32,9mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 15): 99,2% e.e. Rt = 1,71 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,41 – 2,31 (m, 4H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$.

Ví dụ 385: Chất đồng phân không đối quang 2; 3-{[4,4-diflo-1-metylpiperidin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

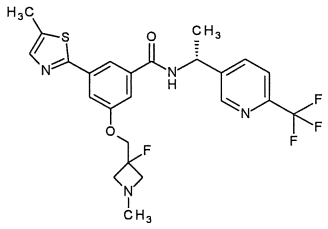
Thực hiện tinh chế không đối xứng SFC (Phương pháp 15) đối với 90,3mg hợp chất theo ví dụ 383 thu được 27mg hợp chất nêu ở đề mục này.

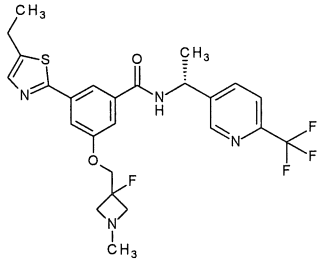
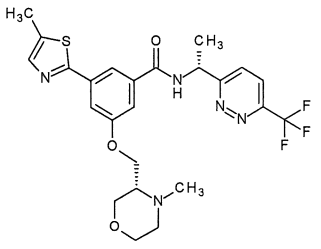
Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 15): 99,9% e.e. Rt = 2,06 phút.

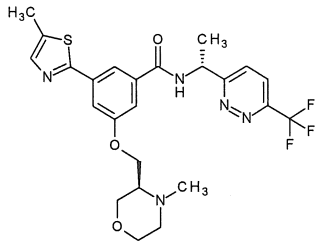
^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,84 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,39 – 2,31 (m, 4H), 2,26 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,32 phút, MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$.

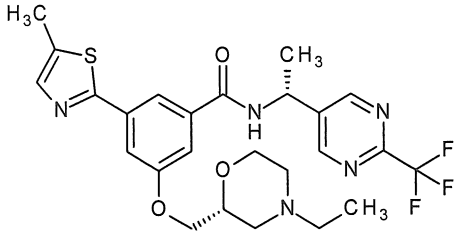
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 346, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
386		3-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,38 (d, J = 22,7 Hz, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 21,7, 9,5 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp A) Rt = 3,49 phút, MS (ESIpos): m/z = 509,05 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
387		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,50 – 4,31 (m, 2H), 3,75 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 21,5, 8,7 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,39 phút, MS (ESIpos): m/z = 523 $(M+H)^+$.
388		3-{[(3R)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,04 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
389		3-{[(3S)-4-metylmorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,03 phút, MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$.

Ví dụ 390: 3-{[(2R)-4-etylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



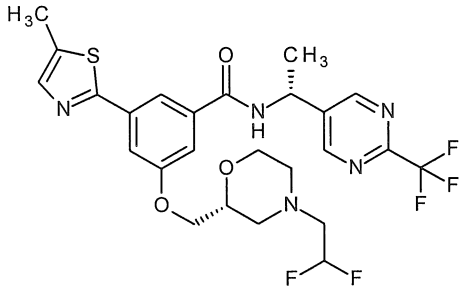
Dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 347 (80mg, 0,15mmol), iodoetan (14,5µL, 0,18mmol) và kali cacbonat (31mg, 0,23mmol) trong axetonitril (2ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C bằng cách bức xạ vi sóng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tái xử lý bằng iodoetan

(14,5µl, 0,18mmol) và gia nhiệt đến 80°C bằng cách bức xạ vi sóng thêm 20 phút nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng HPLC điều chế (Phương pháp A) và sấy thăng hoa từ MeCN/nước để thu được 40,4mg (hiệu suất 50%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,76 (td, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$.

Ví dụ 391: 3-{[(2R)-4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit



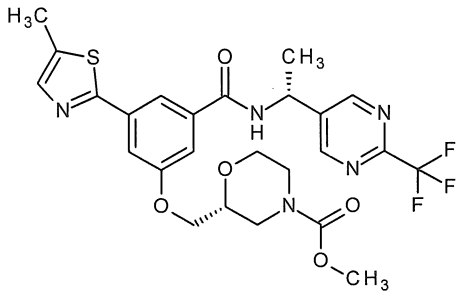
Hỗn hợp được khuấy chứa hợp chất theo ví dụ 347 (100mg, 0,19mmol), 1,1-diflo-2-iodoetan (20µl, 0,21mmol) và kali cacbonat (40mg, 0,29mmol) trong axetonitril khan (3ml) được gia nhiệt đến 80°C bằng cách bức xạ vi sóng trong 20 phút. Bổ sung thêm 1,1-diflo-2-iodoetan (40µl, 0,42mmol) và kali cacbonat (40mg, 0,29mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 100°C bằng cách bức xạ vi sóng trong 20 phút. Bổ sung thêm lượng 1,1-diflo-2-iodoetan (100µL, 2,1mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 100°C trong 3 giờ bằng cách bức xạ vi sóng. Bổ sung thêm 1,1-diflo-2-iodoetan (100µL, 2,1mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 2 giờ bằng cách bức xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) sau đó làm đông khô từ

axetonitril/nước để thu được 64mg (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 6,62 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 9,8, 5,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,94 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,48 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 2,35 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 572 $(M+H)^+$.

Ví dụ 392: Metyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat



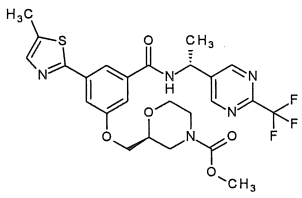
Bổ sung DIPEA (24µL, 138µmol) và metyl cloformat (8,0µL, 103µmol) vào dung dịch chứa hợp chất theo ví dụ 347 (35mg, 69,0µmol) trong DCM (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong 1 giờ sau đó pha loãng bằng DCM (3ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3ml). Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 3ml). Các lớp DCM gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế vật chất thô bằng phương pháp sắc ký Biotage Isolera™ (rửa giải bằng 0 - 20% MeOH trong DCM trên cột đã nhồi trước 10g KP-SiO_2) và sản phẩm được sấy thăng hoa từ MeCN/nước để thu được 31,8mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 6,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m,

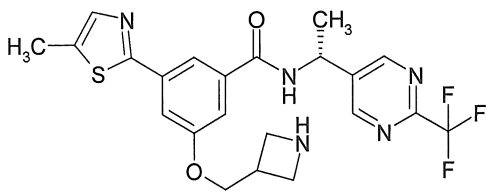
2H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 4,31 phút, MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 392, hợp chất theo ví dụ dưới đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu amin bậc hai và cloformat tương ứng.

Ví dụ	**Cấu trúc**	**Tên**	**Dữ liệu phân tích**
393		Metyl (2S)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,61 (d, J=7,1, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,79 – 3,08 (m, 2H), 3,49 (td, J=11,6, 2,8, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,73 – 3,83 (m, 2H), 3,88 (d, J=11,2, 1H), 3,94 – 4,05 (m, 1H), 4,11 – 4,22 (m, 2H), 5,25 – 5,35 (m, 1H), 7,52 – 7,59 (m, 2H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,93 (t, J=1,3, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J=7,1, 1H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 3,38 phút, MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$.

Ví dụ 394: 3-(Azetidin-3-ylmetoxy)-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

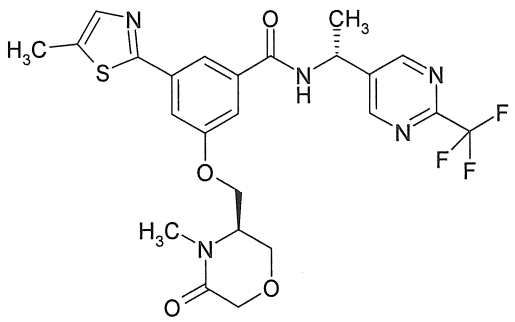


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 148 (90,0mg, 156µmol), TFA (60µL, 780µmol) trong DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bay hơi hỗn hợp này đến khô và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp 1, LCMS, Rt: 0,85 phút) để thu được 15,0mg (hiệu suất 18%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,63 - 3,78 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,27 (d, 2 H) 5,19 - 5,39 (m, 1 H) 7,49 - 7,70 (m, 3 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 - 9,33 (m, 1 H).

LCMS, phương pháp 1, rt: 0,85 phút, MS ES+ m/z = 478 $(M+H)^+$.

Ví dụ 395: 3-{[(3R)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

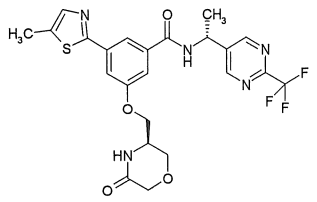
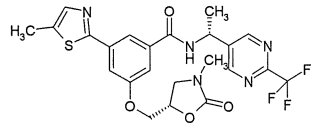
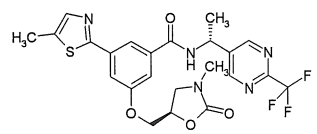


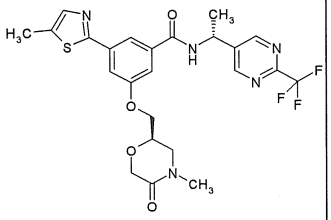
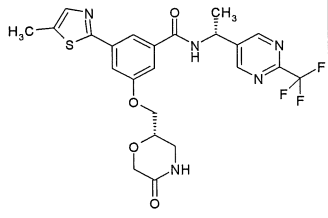
Hỗn hợp của hợp chất trung gian 5CX (417mg, 1,15mmol), hợp chất trung gian VI (367mg, 1,61mmol), HATU (1,05g, 2,76mmol) và DIPEA (980µL, 5,8mmol) trong DMF (52ml) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, gradien hexan/ EE) để thu được 313mg (hiệu suất 49%) hợp chất nêu ở đề mục này.

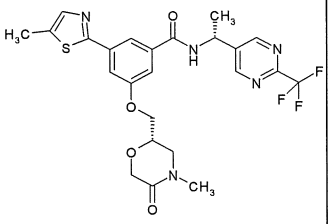
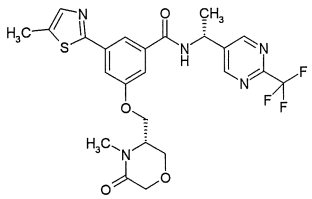
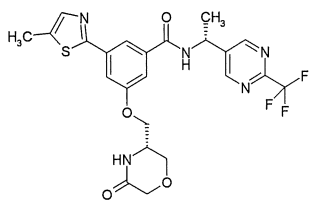
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,89 (d, 1 H) 3,96 - 4,12 (m, 3 H) 4,22 - 4,41 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,96 (t, 1 H) 9,06 - 9,27 (m, 3 H).

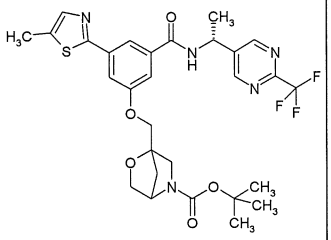
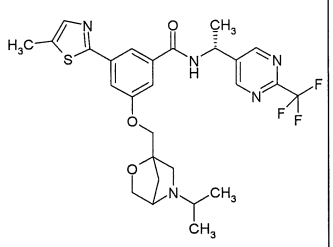
LCMS, phương pháp 1, rt: 1,15 phút, MS ES+ m/z = 536 $(M+H)^+$.

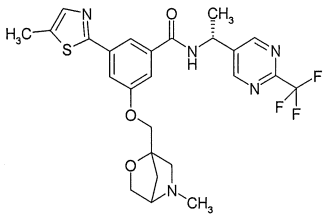
Tương tự như quy trình tổng hợp được mô tả cho ví dụ 395, các hợp chất theo ví dụ dưới đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu tương ứng:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
396		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3R)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 522 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,86 (t, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 3 H) 4,17 (d, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
397		3-{[(5S)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 522 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,70 (t, 1 H) 4,18 - 4,41 (m, 2 H) 4,79 - 4,97 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
398		3-{[(5R)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 522 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,70

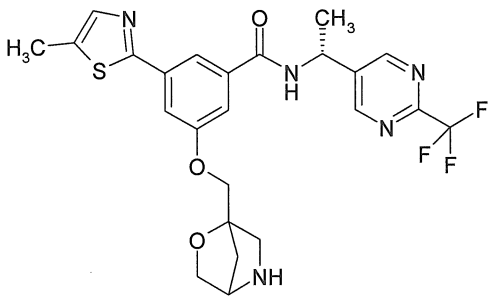
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	(s, 1 H) 4,19 - 4,40 (m, 2 H) 4,82 - 4,96 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,49 - 7,71 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H)
399		3-{[(2R)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,09 phút, MS ES+ m/z = 536 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,35 - 3,39 (m, 1 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (s, 3 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 9,12 (s, 3 H)
400		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,04 phút, MS ES+ m/z = 522 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,60 (d, 3 H) 3,31 (s, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 4,15 - 4,28 (m, 2 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,50 - 7,68 (m, 3 H) 7,94 (s, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 1 H) 9,12 (s, 3 H)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
401		3-{[(2S)-4-metyl-5-oxomorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,09 phút, MS ES+ m/z = 536 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,48 (s, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,18 - 4,31 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,65 (d, 1 H) 7,94 (t, 1 H) 9,06 - 9,25 (m, 3 H)
402		3-{[(3S)-4-metyl-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,11 phút, MS ES+ m/z = 536 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 3,97 - 4,12 (m, 3 H) 4,29 (d, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,69 (m, 3 H) 7,96 (t, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,19 (d, 1 H)
403		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(3S)-5-oxomorpholin-3-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[2-	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,06 phút, MS ES+ m/z = 522 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,86 (t, 2 H) 4,02

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	(s, 2 H) 4,08 (d, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 3 H) 7,95 (t, 1 H) 8,30 (d, 1 H) 9,12 (s, 2 H) 9,20 (d, 1 H)
404		tert-butyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	LCMS, phương pháp 1, rt: 1,37 phút, MS ES+ m/z = 620 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,41 (d, 9 H) 1,61 (d, 3 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,72 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 1 H) 4,44 (br. s., 3 H) 5,21 - 5,37 (m, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,12 (s, 3 H)
405		3-[(5-isopropyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit,	LCMS, phương pháp 1, rt: 0,94 phút, MS ES+ m/z = 562 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,00 (t, 6 H) 1,61 (d, 3 H) 1,69 - 1,86 (m, 2 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,13 (d, *J*1 H) 3,60 - 3,72 (m, 2 H) 3,99 (d, 1 H) 4,27 - 4,46

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	(m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 3 H) 7,92 (t, 1 H) 9,07 - 9,23 (m, 3 H)
406		3-[(5-metyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	LCMS, phương pháp 1, rt: 0,89 phút, MS ES+ m/z = 534 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,74 (d, 1 H) 1,90 (s, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,59 (s, 1 H) 2,97 (d, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 3,67 (dd, 1 H) 4,01 (d, 1 H) 4,28 - 4,49 (m, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 3 H) 7,93 (s, 1 H) 9,06 - 9,24 (m, 1 H)

Ví dụ 407: 3-(5-Metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

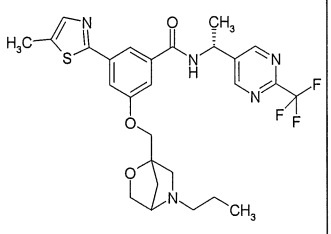


Hỗn hợp của hợp chất theo ví dụ 404 (610mg, 984µmol), TFA (5,0ml, 65mmol) trong DCM (50ml) được khuấy ở cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bay hơi hỗn hợp này đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM vào đó và tách các pha. Chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp 1, LCMS, Rt: 0,90 phút) để thu được 480,0mg (hiệu suất 94%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 2 H) 3,62 - 3,84 (m, 3 H) 4,36 - 4,53 (m, 2 H) 5,30 (t, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 3 H) 7,93 (t, 1 H) 9,08 - 9,24 (m, 3 H).

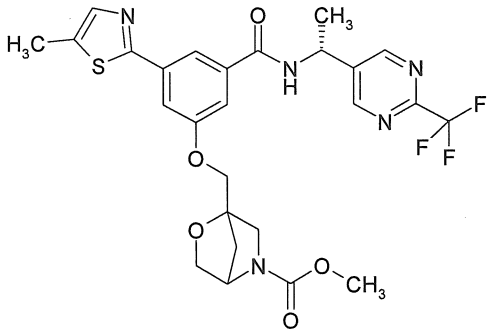
LCMS, phương pháp 1, rt: 0,88 phút, MS ES+ m/z = 520 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình tổng hợp được mô tả cho ví dụ 366, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng STAB và các nguyên liệu ban đầu amin và aldehyt hoặc keton tương ứng và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp 1):

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
408		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(5-propyl-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-1-yl)metoxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang	LCMS, phương pháp 1, rt: 0,93 phút, MS ES+ m/z = 562 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] 0,88 (t, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 2 H) 1,61 (d, 3 H) 1,68 - 1,75 (m, 1 H) 1,80 - 1,89 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 3,48 - 3,51 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 1 H) 4,38 (d, 2 H) 5,23 - 5,35 (m, 1 H) 7,52 - 7,68 (m,

			3 H) 7,92 (s, 1 H) 9,12 (s, 3 H)

Ví dụ 409: Metyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

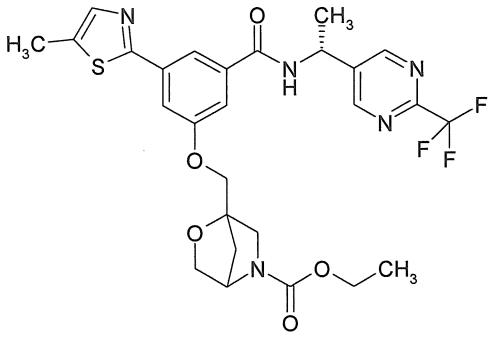


Bổ sung metyl carbonochloridat (47µL, 610µmol) vào hỗn hợp của hợp chất theo ví dụ 407 (105mg, 202µmol), DIPEA (180µL, 1,0mmol) trong DCM (5ml), và khuấy hỗn hợp này cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước và DCM vào và bay hơi các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp 1, LCMS, Rt: 1,19 phút) để thu được 70,0mg (hiệu suất 60%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,61 (d, 3 H) 1,92 (s, 2 H) 3,34 - 3,54 (m, 2 H) 3,61 (d, 3 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 4,39 - 4,61 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,53 - 7,70 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,26 (m, 3 H).

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,19 phút, MS ES+ m/z = 578 $(M+H)^+$.

Ví dụ 410: Etyl 1-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-carboxylat, dưới dạng hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang

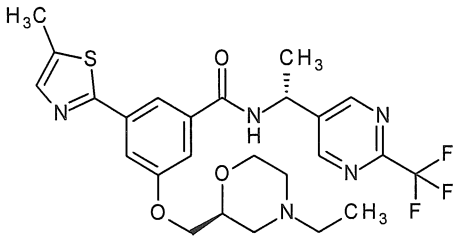


Bổ sung etyl carbonochloridat (31,3mg, 289µmol) vào hỗn hợp của hợp chất theo ví dụ 407 (50,0mg, 96,2µmol), DIPEA (84µL, 480µmol) trong DCM (2,4ml), và khuấy hỗn hợp này cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Bổ sung nước và DCM vào và bay hơi các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM và bay hơi các lớp hữu cơ gom lại đến khô. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp 1, LCMS, Rt: 1,25 phút) để thu được 40,0mg (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,19 (q, 3 H) 1,61 (d, 3 H) 1,91 (br. s., 2 H) 3,35 - 3,57 (m, 2 H) 3,71 - 3,91 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 2 H) 4,38 - 4,58 (m, 3 H) 5,30 (s, 1 H) 7,51 - 7,71 (m, 3 H) 7,94 (t, 1 H) 9,07 - 9,24 (m, 3 H).

LCMS, phương pháp 1, rt: 1,25 phút, MS ES+ m/z = 592 $(M+H)^+$.

Ví dụ 411: 3-{[(2S)-4-etylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit

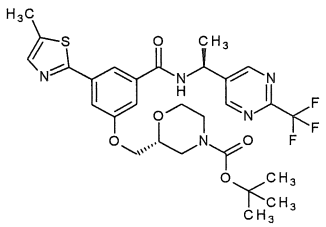


Hợp chất theo ví dụ 350 (50mg, 0,10mmol) được hòa tan trong DCE (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axetaldehyt (55µL) và axit axetic (5µL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. STAB (63mg, 0,30mmol) được bổ sung vào đó và khuấy phản ứng này qua đêm. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2ml) và chiết bằng DCM (2 x 2ml). Làm khô các phần chất hữu cơ gom lại bằng magie sulphat, lọc và bay hơi để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp HPLC điều chế (Phương pháp A) với hai lần tiêm thu được 11mg (hiệu suất 20%) hợp chất nêu ở đề mục này.

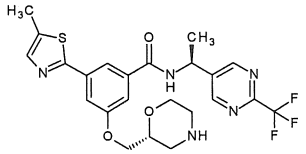
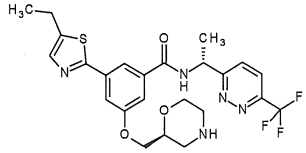
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1,01 (t, J=7,2, 3H), 1,61 (d, J=7,1, 3H), 1,93 (t, J=10,6, 1H), 2,01 (td, J=11,3, 3,2, 1H), 2,35 (q, J=7,2, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,66 – 2,74 (m, 1H), 2,85 – 2,92 (m, 1H), 3,55 (td, J=11,2, 2,4, 1H), 3,77 – 3,86 (m, 2H), 4,07 – 4,15 (m, 2H), 5,25 – 5,34 (m, 1H), 7,54 (d, J=1,3, 2H), 7,64 (d, J=1,2, 1H), 7,92 (t, J=1,4, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,15 (d, J=7,1, 1H).

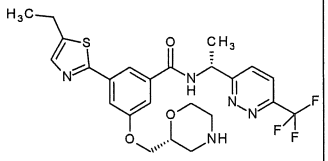
LC-MS (Phương pháp phân tích A) Rt = 2,17 phút, MS (ESIpos): m/z = 536,1 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 346, hợp chất theo ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng T3P và các nguyên liệu ban đầu amin bậc một và axit carboxylic tương ứng.

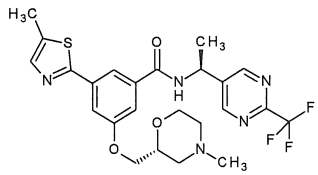
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
412		Tert-butyl (2R)-2-{[3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-({(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}carbamoyl)phenoxy]metyl}morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,23 – 6,94 (m, 1H), 5,41 – 5,31 (m, 1H), 4,15 – 3,80 (m, 5H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,09 – 2,63 (m, 2H), 2,53 – 2,49 (m, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 4,02 phút, MS (ESIpos) m/z = 608 $(M+H)^+$.

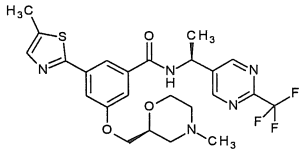
Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 347, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng TFA và các nguyên liệu ban đầu amin được bảo vệ N-Boc tương ứng.

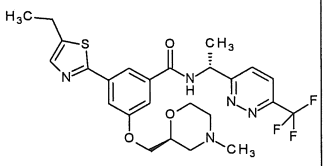
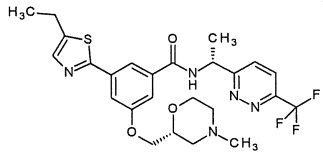
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
413		3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 6,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,30 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 2,50 (d, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích D) Rt = 3,17 phút, MS (ESIpos) m/z = 508 $(M+H)^+$.
414		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	1H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 5H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,24 phút, MS (ESIpos): m/z = 522,2 (M+H)+.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
415		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,66 – 5,53 (m, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,70 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 5H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,21 phút, MS (ESIpos): m/z = 522,3 $(M+H)^+$.

Tương tự như quy trình được mô tả cho ví dụ 366, các hợp chất theo các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng STAB và các nguyên liệu ban đầu amin và aldehyt hoặc keton tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
416		3-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)py	Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 16): 99,8% e.e. Rt = 4,06 phút. ^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,40 – 5,30

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		rimidin-5-yl]etyl}benzamit	(m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,16 phút, MS (ESIpos) 522 $(M+H)^+$.
417		3-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1S)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit	Phân tích không đối xứng SFC (Phương pháp 16): 100% e.e. Rt = 3,71 phút. ^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 2,91 – 2,85 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,71 (s, 3H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
			LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,16 phút, MS (ESIpos) 522 $(M+H)^+$.
418		3-(5-Etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2S)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	1H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,92 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,48 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,90 (qd, J = 7,5, 0,9 Hz, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 536,3 $(M+H)^+$.
419		3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-{[(2R)-4-metylmorpholin-2-yl]metoxy}-N-{(1R)-1-[6-	^{1}H NMR (500 MHz, Clorofom-d): δ [ppm] 7,84 – 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36(dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 5,59 – 5,49 (m, 1H), 4,08 –

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu phân tích
		(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit	4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,80 – 2,76 (m, 1H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp phân tích F) Rt = 2,27 phút, MS (ESIpos): m/z = 536,3 $(M+H)^+$.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Dược phẩm này có thể được sử dụng để đạt được hiệu quả dược lý mong muốn bằng cách sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị. Theo mục đích của sáng chế, bệnh nhân là động vật có vú, bao gồm cả người, cần được điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh cụ thể. Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Chất mang dược dụng tốt hơn là chất mang tương đối không độc tính và không gây hại cho bệnh nhân với nồng độ phù hợp với hoạt tính hiệu quả của hoạt chất, sao cho bất kỳ tác dụng phụ nào có thể quy cho chất mang đều không làm mất các tác dụng có lợi của hoạt chất.- Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất tốt hơn là lượng tạo ra được kết quả hoặc thực hiện một sự tác động lên tình trạng bệnh cụ thể đang được điều trị. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với chất mang dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này sử dụng dạng đơn vị liều lượng hiệu quả thông thường bất kỳ, bao gồm các chế phẩm giải phóng nhanh, giải phóng chậm và giải phóng theo thời gian, theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường tại chỗ, đường mũi, đường mắt, đường dưới lưỡi, đường trực tràng, đường âm đạo, và theo đường tương tự.

Để dùng theo đường uống, hợp chất có thể được phối chế thành chế phẩm rắn hoặc lỏng như dạng viên nang, viên tròn, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, dạng tan, dạng bột, dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm. Dạng bào chế rắn có thể là viên nang, viên nang này có thể thuộc loại gelatin vỏ cứng hoặc mềm thông thường chứa, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn và chất độn trơ như lactoza, sucroza, canxi phosphat và tinh bột ngô.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo viên nén với các chất nền viên nén thông thường như lactoza, sucroza và tinh bột ngô kết hợp với chất kết dính như acaxia, tinh bột ngô hoặc gelatin, chất gây rã dự tính để hỗ trợ cho sự phá vỡ và hòa tan viên nén sau khi dùng như tinh bột khoai tây, axit alginic, tinh bột ngô và gôm guar, gôm tragacanth, acaxia, chất làm trơn dự tính để cải thiện dòng của quá trình tạo hạt viên nén và để ngăn chặn sự kết dính của nguyên liệu viên nén với bề mặt của khuôn và chày dập viên nén, ví dụ bột talc, axit stearic hoặc magie, canxi hoặc kẽm stearat, chất nhuộm, chất tạo màu và chất tạo hương như bạc hà, dầu cây lộc đề hoặc hương vị anh đào, được dự tính để tăng cường chất lượng thẩm mỹ của viên nén và khiến cho chúng dễ được chấp nhận hơn đối với bệnh nhân. Tá dược thích hợp để sử dụng ở dạng liều lỏng dùng qua đường miệng bao gồm dicanxi phosphat và chất pha loãng như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzyl và rượu polyetylen, có hoặc không bổ sung chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù hoặc chất nhũ hóa dược dụng. Các nguyên liệu khác nhau khác có thể có mặt ở dạng chất bọc hoặc theo cách khác, để làm thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều lượng. Ví dụ, viên nén, viên tròn hoặc viên nang có thể được bọc bằng senlac, đường hoặc cả hai.

Dạng bột và hạt có thể phân tán là thích hợp để bào chế hỗn dịch nước. Các dạng này cung cấp hoạt chất kết hợp với chất phân tán hoặc chất tạo ẩm, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc tạo ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp được minh họa bởi các chất đã nêu ở trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ các chất làm ngọt, chất tạo hương và chất tạo màu mô tả ở trên, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các dầu thực vật. Chất nhũ hóa thích hợp có thể là (1) gôm có trong tự nhiên như gôm acaxia và gôm tragacanth, (2) phosphatit có trong tự nhiên như đậu tương và lexithin, (3) este hoặc este một phần dẫn

xuất từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, (4) các sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa các chất tạo ngọt và tạo hương.

Hỗn dịch dạng dầu có thể được phối chế bằng cách tạo hỗn dịch hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ như sáp ong, paraffin cứng hoặc rượu xetylic. Huyền phù cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều chất tạo hương; và một hoặc nhiều chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được phối chế với chất tạo ngọt, ví dụ như glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa chất làm dịu và chất bảo quản, như metyl và propyl paraben và chất tạo hương và chất tạo màu.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, tức là, theo đường dưới da, đường tĩnh mạch, đường trong ổ mắt, đường trong bao hoạt dịch, đường trong cơ hoặc đường trong phúc mạc, ở dạng bào chế phân liều tiêm chứa hợp chất, tốt hơn trong chất pha loãng chấp nhận được về mặt sinh lý với chất mang dược dụng mà có thể ở dạng dung dịch vô trùng hoặc hỗn hợp của các dung dịch như nước, nước muối, dung dịch dextroza và các dung dịch đường liên quan, rượu như rượu etanol, isopropanol, hoặc hexadexyl, glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, glyxerol ketal như 2,2-dimetyl-1,1-dioxolan-4-metanol, ete như poly(etylen glycol) 400, dầu, axit béo, este của axit béo hoặc glyxerit của axit béo hoặc glyxerit axit béo axetyl hóa, có hoặc không bổ sung chất hoạt động bề mặt dược dụng như xà phòng hoặc chất tẩy, chất tạo hỗn dịch như pectin, carbomer, metyxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hoặc cacboxymetylxenluloza, hoặc chất nhũ hóa và các tá dược dược dụng khác.

Dầu minh họa có thể được sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là dầu có nguồn gốc từ dầu mỏ, dầu động vật, thực vật hoặc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu tương, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ôliu, mỡ khoáng và dầu khoáng. Axit béo thích hợp bao gồm axit oleic, axit stearic, axit isostearic và axit myristic. Este của axit béo thích hợp là, ví dụ, etyl oleat và isopropyl myristat. Xà phòng

thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm, amoni, và trietanolamin với axit béo và các chất tẩy thích hợp bao gồm chất tẩy cation, ví dụ dimetyl dialkyl amoni halogenua, alkyl pyridin halogenua, và alkylamin axetat; chất tẩy anion, ví dụ, alkyl, aryl, và olefin sulfonat, alkyl, olefin, ete và monoglyxerit sulfat, và sulfosuxinat; chất tẩy không ion, ví dụ, oxit amin béo, axit béo alkanolamit, và các copolyme poly(oxyetylen-oxypropylen) hoặc etylen oxit hoặc propylen oxit; và chất tẩy lưỡng tính, ví dụ, các muối alkyl-beta-aminopropionat, và muối 2-alkylimidazolin amoni bậc bốn, cũng như hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế điển hình chứa hoạt chất với lượng từ 0,5% đến 25% theo trọng lượng trong dung dịch. Các chất bảo quản và chất đệm cũng có thể được sử dụng theo cách có lợi Để giảm thiểu đến mức thấp nhất hoặc loại bỏ sự kích ứng tại vị trí tiêm, dược phẩm như vậy có thể chứa chất hoạt động bề mặt không ion có chỉ số cân bằng ưa nước-ưa béo (hydrophilelipophile balance - HLB) tốt hơn nằm trong khoảng từ 12 đến 17, Lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm như vậy tốt hơn nằm trong khoảng từ 5% đến 15% theo trọng lượng. Chất hoạt động bề mặt có thể là thành phần đơn có chỉ số HLB nêu trên hoặc có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều thành phần thành phần có chỉ số HLB mong muốn.

Minh họa về chất hoạt động bề mặt sử dụng trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là nhóm các este polyetylen sorbitan của axit béo, ví dụ, sorbitan monooleat và các sản phẩm cộng phân tử lượng cao của etylen oxit với bazơ kị nước, được tạo ra bằng phản ứng ngưng tụ giữa propylen oxit với propylen glycol.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch nước vô trùng tiêm được. Các hỗn dịch như vậy có thể được phối chế theo các phương pháp đã biết sử dụng chất phân tán hoặc chất tạo ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp, ví dụ như natri cacboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacanth và gôm acaxia; chất phân tán hoặc tạo ẩm có thể là phosphatit có trong tự nhiên như lexithin, sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadecaetylenoxyxetanol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Chế phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, sử dụng được theo đường ngoài tiêu hóa. Chất pha loãng và dung môi có thể được sử dụng là, ví dụ, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương và dung dịch glucoza đẳng trương Ngoài ra, các dầu cố định vô trùng thông thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu ôn hòa cố định bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong việc bào chế các chế phẩm tiêm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên đặt để dùng thuốc theo đường trực tràng. Chế phẩm như vậy có thể được điều chế bằng cách kết hợp thuốc với tá dược không gây kích ứng phù hợp, tá dược này ở dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Nguyên liệu như vậy là, ví dụ, bơ cacao và polyetylen glycol.

Công thức phối chế khác được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế sử dụng hệ phân phối thuốc qua da ("tấm dán"). Tấm dán qua da như vậy có thể được sử dụng để đưa vào liên tục hoặc ngắt quãng hợp chất theo sáng chế với lượng được kiểm soát. Cấu trúc và sử dụng tấm dán qua da để phân phối dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong patent Mỹ số 5,023,252, cấp ngày 11/06/1991, được kết hợp tham khảo trong sáng chế này). Tấm dán như vậy có thể được tạo cấu trúc để phân phối dược phẩm theo cách liên tục, theo nhịp xung hoặc theo nhu cầu.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm dạng liposom, vi cầu polyme và gel polyme đã biết trong lĩnh vực này.

Cố thể mong muốn hoặc cần phải đưa dược phẩm vào bệnh nhân bằng dụng cụ phân phối cơ học. Cấu trúc và sử dụng dụng cụ phân phối cơ học để phân phối dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, kỹ thuật trực tiếp để đưa thuốc trực tiếp vào não thường liên quan đến việc đặt ống phân phối thuốc vào trong hệ não thất của bệnh nhân để đi vòng qua hàng rào máu não. Một hệ phân phối có thể cấy được như vậy, sử dụng để vận chuyển thuốc tới những vùng giải phẫu đặc trưng của cơ thể, được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,472, cấp ngày 30/04/1991.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần kết hợp dược dụng thông thường khác, thường được gọi là chất mang hoặc chất pha loãng, khi cần thiết

hoặc mong muốn. Các phương thức thông thường để điều chế chế phẩm như vậy ở dạng liều lượng thích hợp có thể được sử dụng. Các thành phần và phương thức như vậy bao gồm các thành phần và phương thức được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau, mỗi một trong số các tài liệu này được kết hợp tham khảo trong sáng chế này: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; và Nema, S. et al., "**1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; và Nema, S. et al., "**1999**, 53(6), 324-349; và Nema, S. *et al.*, " Excipients và Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Các thành phần dược sử dụng thông thường có thể được sử dụng nếu thích hợp để phối chế công thức chế phẩm cho đường dùng dự định bao gồm:

- chất axit hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit fumaric, axit clohydric, axit nitric);
- chất kiềm hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch amoniac, amoni cacbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri cacbonat, natri hydroxit, trietanolamin, trolamin);
- chất hấp phụ (ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột xenluloza và than hoạt tính);
- chất đẩy sol khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbon dioxit, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ và $CClF_3$);
- chất thay thế không khí (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ và argon);
- chất bảo quản chống nấm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit benzoic, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natri benzoat);
- chất bảo quản chống vi khuẩn (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, rượu benzylic, xetylpyridin clorua, clobutanol, phenol, rượu phenyletyl, phenylmercuric nitrat và thimerosal);
- chất chống oxy hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, hydroxyanisol butyl hóa, hydroxytoluen butyl hóa, axit

hypophosphic, monothioglyxerol, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri formaldehyt sulfoxylat, natri metabisulfit);

- chất kết dính (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyme khối, cao su tự nhiên và tổng hợp, polyacrylat, polyuretan, silicon, polysiloxan và copolyme styren-butadien);
- chất đệm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali metaphosphat, dikali phosphat, natri axetat, natri xitrat khan và natri xitrat dihydrat);
- chất mang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xi-rô acaxia, xi-rô thơm, cồn ngọt thơm, xi-rô anh đào, xi-rô cacao, xi-rô cam, xi-rô, dầu ngô, dầu khoáng, dầu lạc, dầu vừng, dung dịch tiêm natri clorua hãm khuẩn và nước cất tiêm hãm khuẩn);
- chất tạo chelat (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, edetat dinatri và axit edetic);
- chất tạo màu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel và đỏ oxit sắt ba);
- chất làm trong (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bentonit);
- chất nhũ hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, xetomacrogol, rượu xetyl, glyxeryl monostearat, lexithin, sorbitan monooleat, polyoxyetylen 50 monostearat);
- chất bao nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin và xenluloza axetat phtalat);
- chất tạo hương (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu hồi, dầu quế, cacao, mentol, dầu cam, dầu bạc hà và vanilin);
- chất gây ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol, propylen glycol và sorbitol);
- chất tán bột mịn (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng và glyxerin);
- dầu (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu lạc, dầu khoáng, dầu ôliu, dầu lạc, dầu vừng và dầu thực vật);

- kem nền (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lanolin, kem ưa nước, kem polyetylen glycol, mỡ khoáng, mỡ khoáng ưa nước, kem trắng, kem vàng và kem nước hoa hồng);
- chất tăng thấm (phân phối qua da) (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu một lần hoặc rượu nhiều lần, rượu đơn hóa trị hoặc đa hóa trị, rượu béo no hoặc không no, este béo no hoặc không no, axit dicarboxylic no hoặc không no, tinh dầu, dẫn xuất phosphatidyl, xephalin, terpen, amit, ete, keton và ure);
- chất dẻo hóa (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl phtalat và glyxerol);
- dung môi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, glyxerol, isopropanol, dầu khoáng, axit oleic, dầu lạc, nước tinh khiết, nước để tiêm, nước vô trùng để tiêm và nước vô trùng để tưới rửa);
- chất làm cứng (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu xetyl, sáp este xetyl, sáp vi tinh thể, parafin, rượu stearyl, sáp trắng và sáp vàng);
- chất nền viên đặt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao và polyetylen glycol (hỗn hợp));
- chất hoạt động bề mặt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbat 80, natri lauryl sulfat và sorbitan mono-palmitat);
- chất tạo hỗn dịch (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thạch agar, bentonit, carbomer, cacboxymetylxenluloza natri, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, kaolin, metylxenluloza, tragacanth và veegum);
- chất tạo ngọt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aspartam, dextroza, glyxerol, manitol, propylen glycol, sacarin natri, sorbitol và sucroza);
- chất chống dính viên nén- (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat và bột talc);
- chất kết dính viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acaxia, axit alginic, cacboxymetylxenluloza natri, đường nén, etylxenluloza, gelatin, dung dịch glucoza, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon không liên kết ngang và tinh bột gelatin hóa sơ bộ);

- chất pha loãng viên nén và viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat, kaolin, lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, canxi cacbonat kết tủa, natri cacbonat, natri phosphat, sorbitol và tinh bột);
- chất bọc viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch glucoza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và senlac);
- tá dược ép trực tiếp viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diaxit canxi phosphat);
- chất gây rã viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, cacboxymetylxenluloza canxi, xenluloza vi tinh thể, polacrilin kali, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, natri alginat, natri tinh bột glycolat và tinh bột);
- chất làm trượt viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, keo silic oxit, tinh bột ngô và bột talc);
- chất làm trơn viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, axit stearic và kẽm stearat);
- chất làm mờ đục viên nén/viên nang (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, titan dioxit);
- chất tạo bóng viên nén (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp carnuba và sáp trắng);
- chất làm đặc (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp ong, rượu xetyl và parafin);
- chất tạo tính trương (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dextroza và natri clorua);
- chất tăng cường độ nhớt (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alginic, bentonit, carbomer, cacboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon, natri alginat và tragacanth); và
- chất làm ẩm (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heptadecaetylen oxyxetanol, lexithin, sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitol monooleat và polyoxyetylen stearat).

Liệu pháp điều trị kết hợp

Thuật ngữ "kết hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể có mặt ở dạng kết hợp cố định, kết hợp không cố định hoặc kit gồm các phần.

"Kết hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được xác định là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên cùng có mặt trong một liều lượng đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về "sự kết hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "sự kết hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên có mặt ở dạng đơn vị không ở dạng hỗn hợp.

Sự kết hợp không cố định hoặc "kit gồm các phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được xác định là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về sự kết hợp không cố định hoặc kit gồm các phần là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất nêu trên và hoạt chất thứ hai nêu trên tồn tại riêng biệt. Các thành phần của sự kết hợp không cố định hoặc kit gồm các phần có thể được đưa vào theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược phẩm khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế đề cập đến những sự kết hợp như vậy.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất trị liệu dạng hormon đã biết.

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với các thuốc tránh thai dạng hormon. Các thuốc tránh thai dạng hormon có thể được dùng qua đường miệng, dưới da, qua da, trong tử cung hoặc trong âm đạo, ví dụ dưới dạng các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng kết hợp (Combined Oral Contraceptives - COCs) hoặc dưới dạng các viên thuốc chỉ chứa progestin (Progestin-Only-Pills - POPs) hoặc dưới dạng các dụng cụ chứa hormon như que cấy, tấm dán hoặc vòng trong âm đạo.

COCs gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các viên thuốc kiểm soát sự sinh đẻ hoặc phương pháp kiểm soát sự sinh đẻ mà bao gồm sự kết hợp của estrogen (estradiol) và progestogen (progestin). Phần estrogen là có trong hầu hết các COCs ethinyl estradiol. Một số COCs chứa estradiol hoặc estradiol valerat.

COCs này chứa các progestin norethynodrel, norethindron, norethindron axetat, ethynodiol axetat, norgestrel, levonorgestrel, norgestimat, desogestrel, gestoden, drospirenon, dienogest, hoặc nomegestrol axetat.

Các viên thuốc kiểm soát sự sinh đẻ bao gồm, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, Yasmin, Yaz, cả hai thuốc này đều chứa ethinyl estradiol và drospirenon; Microgynon hoặc Miranova chứa levonorgestrel và ethinyl estradiol; Marvelon chứa ethinyl estradiol và desogestrel; Valette chứa ethinyl estradiol và dienogest; Belara và Enriqa chứa ethinyl estradiol và chlormadinonaxetat; Qlaira chứa estradiol valerat và dienogest làm các hoạt chất; và Zoely chứa estradiol và normegestrol.

POPs là các viên thuốc tránh thai mà chỉ chứa các progestogen tổng hợp (các progestin) và không chứa estrogen. Chúng thường được biết là các viên thuốc nhỏ. POPs gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Cerazette chứa desogestrel; Microlut chứa levonorgestrel và Micronor chứa norethindron.

Các dạng chỉ chứa progeston khác là các dụng cụ trong tử cung (intrauterine devices - IUDs), ví dụ Mirena chứa levonorgestrel hoặc các thuốc tiêm, ví dụ Depo-Provera chứa medroxyprogesteron axetat, hoặc các que cấy, ví dụ Implanon chứa etonogestrel.

Các dụng cụ chứa hormon khác có tác dụng tránh thai mà thích hợp để kết hợp với các hợp chất theo sáng chế là các vòng âm đạo như Nuvaring chứa ethinyl estradiol và etonogestrel hoặc các hệ qua da như tấm dán tránh thai, ví dụ Ortho-Evra hoặc Apleek (Lisvy) chứa ethinyl estradiol và gestoden.

Phương án được ưu tiên của sáng chế là việc dùng hợp chất có công thức chung (I) kết hợp với COC hoặc POP hoặc các dạng chỉ chứa progestin khác cũng như các vòng âm đạo hoặc các tấm dán tránh thai như nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân trị liệu hoặc các hoạt chất, mà đã được phê chuẩn hoặc vẫn đang được khai thác để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh mà liên quan đến hoặc qua trung gian là thụ thể P2X3.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh đường niệu, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định dưới đây:

Các tình trạng bệnh lý đường niệu có liên quan đến tắc nghẽn đường ra từ bàng quang; các tình trạng tiểu són như giảm thể tích bàng quang, tăng tần suất tiểu tiện, tiểu són cấp kỳ, són tiểu khi tăng áp lực bụng, hoặc tăng phản ứng bàng quang; phì đại tuyến tiền liệt lành tính; tăng sản tuyến tiền liệt; viêm tuyến tiền liệt; tăng phản xạ cơ chóp; bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng có liên quan đến bàng quang tăng hoạt trong đó các triệu chứng này cụ thể là tăng tần suất tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc tiểu són cấp kỳ; quá mẫn khung chậu; viêm niệu đạo; viêm tuyến tiền liệt; đau tiền liệt tuyến; viêm bàng quang, cụ thể là viêm bàng quang kẽ; quá mẫn bàng quang vô căn.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng liên quan đến chứng bàng quang tăng hoạt, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm, độc lập hoặc kết hợp với liệu pháp hành vi như ăn kiêng, lối sống, hoặc luyện tập bàng quang, với các anticholinergic như oxybutynin, tolterodin, propiverin, solifenacin, darifenacin, trospium, fesoterdin; các chất chủ vận ß-3 như mirabegron; các độc tố thần kinh như onabutolinumtoxin A; hoặc các chất chống trầm cảm như imipramin, duloxetin.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh viêm bàng quang kẽ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng dược phẩm kết hợp, độc lập hoặc kết hợp với liệu pháp hành vi như ăn kiêng, lối sống, hoặc luyện tập bàng quang, với các pentosan như elmiron; NSAIDS (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs: các thuốc chống viêm không steroit), NSAIDS không chọn lọc như ibuprofen, diclofenac, aspirin, naproxen, ketoprofen, indomethacin; cũng như NSAIDS chọn lọc Cox-2 như Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; các chất chống trầm cảm như amitriptylin, imipramin; hoặc các chất kháng histamin như loratadin.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh phụ khoa, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định dưới đây:

đau kinh, bao gồm đau kinh nguyên phát và thứ phát; đau giao hợp; lạc nội mạc tử cung; đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung; các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau kinh, đau giao hợp, tiểu buốt, hoặc khó đại tiện.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đau kinh, bao gồm đau kinh nguyên phát và thứ phát; đau giao hợp; lạc nội mạc tử cung và đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với các thuốc giảm đau, cụ thể là NSAIDS như ibuprofen, diclofenac, aspirin, naproxen, ketoprofen, indomethacin; cũng như NSAIDS chọn lọc Cox-2 như Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; hoặc kết hợp với việc điều trị ức chế rụng trứng, cụ thể là COCs như nêu trên đây hoặc với các tấm dán tránh thai như Ortho-Evra hoặc Apleek (Lisvy); hoặc với các progestogen như dienogest (Visanne); hoặc với các chất tương tự GnRH, cụ thể là các chất chủ vận và các chất đối kháng GnRH, ví dụ leuprorelin, nafarelin, goserelin, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; hoặc với các androgen: danazol.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh mà kết hợp với đau hoặc các hội chứng đau, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với chất bất kỳ mà có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu trong các chỉ định dưới đây:

đau kết hợp với các bệnh hoặc các rối loạn như chứng tăng cảm đau, dị cảm đau, các rối loạn chức năng ruột, (như hội chứng ruột dễ bị kích thích) và bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), hội chứng bỏng rát miệng, bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, tổn thương dây thần kinh do chấn thương, tổn thương sau chấn thương (gồm gãy và các tổn thương do thể thao), viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm khớp mãn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, bệnh thần kinh do HIV và điều trị HIV.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân dược lý và các hợp chất khác mà được dự định để điều trị các bệnh viêm, đau viêm hoặc các tình trạng đau nói chung.

Ngoài các dược phẩm đã được biết rõ mà đã được phê chuẩn và có trên thị trường, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các chất ức chế PTGES (prostaglandin E synthaza), với các chất ức chế IRAK4 (kinaza 4 kết hợp với thụ thể interleukin-1) và với các chất đối kháng thụ thể prostanoid EP4 (thụ thể prostaglandin E2 4).

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các tác nhân điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung dược lý, được dự định để điều trị các bệnh viêm, đau viêm hoặc các tình trạng đau nói chung và/hoặc cản trở sự tăng sinh lạc nội mạc tử cung và các triệu chứng kết hợp với bệnh lạc nội mạc tử cung, cụ thể là với các chất ức chế Aldo-keto-reductaza1C3 (AKR1C3) và với các kháng thể phong bế chức năng của thụ thể prolactin.

Để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ho mãn tính và các triệu chứng liên quan đến bệnh ho mãn tính, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp hoặc dưới dạng đồng dược phẩm với các chất ức chế ho như dextromethorphan, benzonatat, codein hoặc hydrocodon; với các thuốc xông hít để điều trị bệnh viêm phế quản ưa eosin, COPD hoặc bệnh hen như budesonid, beclomethason, fluticason, theophyllin, ipatropiumbromid, montelukast hoặc salbutamol; với các thuốc như các chất ức chế bơm proton mà được sử dụng để điều trị bệnh trào ngược axit, ví dụ omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, ranitidin, famotidin, cimetidin; và các thuốc hỗ trợ nhu động như metoclopramid; với các glucocorticoid dùng qua mũi hoặc tại chỗ như fluticason hoặc mometason hoặc triamcinolon; hoặc với các thuốc kháng histamin dùng qua đường miệng như loratadin, fexofenadin hoặc cetirizin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân dược lý và các hợp chất khác mà được dự định để điều trị, ngăn ngừa hoặc quản lý bệnh ung thư.

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với 131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, Alendronic axit, alitretinoin, altretamin, amifostine,

aminoglutethimide, Hexyl aminolevulinate, amrubicin, amsacrine, anastrozole, ancestim, anethole dithiolethione, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxit, asparaginase, axitinib, azacitidine, basiliximab, belotecan, bendamustine, belinostat, bevacizumab, bexarotene, bicalutamit, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcium folinate, calcium levofolinate, capecitabine, capromab, carboplatin, carfilzomib, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribine, axit clodronic, clofarabine, copanlisib, crisantaspase, xyclophosphamit, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxane, dibrospidium clorua, dianhydrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabine, enzalutamit, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, fentanyl, filgrastim, fluoxymesteone, floxuridine, fludarabine, flouracil, flutamit, folinic axit, formestane, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, meglumine của axit gadoteric, gadoversetamit, axit gadoxetic, gallium nitrat, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamit, hạt I-125, lansoprazol, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamit, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, axit incadronic, ingenol mebutate, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, Iasocholine, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, levonorgestrel, levothyroxine natri, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteone, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, mesna, methadone, methotrexate, methoxsalen, metylaminolevulinate, metylprednisolone, metyltestosterone, metirosine, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol,

mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphine hydroclorua, morphine sulfate, nabilone, nabiximols, nafarelin, naloxone + pentazocine, naltrexone, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, neridronic axit, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamit, nimorazol, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, omaxetaxine mepesuccinate, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, oxaliplatin, oxycodone, oxymetholone, ozogamicine, liệu pháp gen p53, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, palonosetron, axit pamidronic, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, Perflubutane, perfosfamit, Pertuzumab, picibanil, pilocarpine, pirarubicin, pixantrone, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polyvinylpyrolidone + natri hyaluronate, polysaccharide-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer natri, pralatrexate, prednimustine, prednisone, procarbazine, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, radium-223 clorua, radotinib, raloxifene, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib, regorafenib, axit risedronic, reni-186 etidronate, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, natri glycididazol, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansine, treosulfan, tretinoin, trifluridine + tipiracil, trilostane, triptorelin, trametinib, trofosfamit, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vismodegib, vorinostat, vorozole, vi cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubicin.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các hoạt chất mà đã được biết rõ để điều trị chứng đau liên quan đến bệnh ung thư và bệnh đau mãn tính.

Các kết hợp như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, NSAIDS (NSAIDS không chọn lọc như ibuprofen, diclofenac, aspirin, naproxen, ketoprofen và indomethacin; và NSAIDS chọn lọc Cox-2 như Parecoxib, Etoricoxib và Celecoxib), các opiod bước II như codein phosphat, dextropropoxyphen, dihydrocodein,Tramadol), các opiod bước III như morphin, fentanyl, buprenorphin, oxymorphon, oxycodon và hydromorphon; và các dược phẩm khác được sử dụng để điều trị chứng đau do bệnh ung thư như các steroit như Dexamethason và metylprednisolon; các bisphosphonat như Etidronat, Clodronat, Alendronat, Risedronat, và Zoledronat; các chất chống trầm cảm ba vòng như Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin và Doxepin; các chất chống chứng loạn nhịp tim nhóm I như mexiletin và lidocain; các chất chống co giật như carbamazepin, Gabapentin, oxcarbazepin, phenytoin, pregabalin, topiramat, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital và phenobarbital.

Phương pháp điều trị

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để ức chế thụ thể P2X3.

Phần mô tả này cũng bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này để ức chế chọn lọc thụ thể P2X3 so với thụ thể P2X2/3 tức là có độ chọn lọc ít nhất gấp 3 lần so với thụ thể P2X2/3.

Phần mô tả này cũng bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất được ưu tiên theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này để ức chế chọn lọc thụ thể P2X3 so với thụ thể P2X2/3 với độ chọn lọc ít nhất gấp 10 lần so với thụ thể P2X2/3, Ngoài ra, phần mô tả này cũng bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn và các bệnh ở động vật có vú gồm cả người, sử dụng các hợp chất được ưu tiên hơn theo sáng chế mà thể hiện các đặc tính thuận lợi khác mà là có lợi để sử dụng chúng làm thuốc, như các biên dạng dược động học mong muốn mà cung cấp độ ổn định chuyển hóa thích hợp và độ sinh khả dụng qua đường miệng. Ngoài ra, phương pháp điều trị các rối loạn và các bệnh ở động vật có vú gồm cả người được bộc lộ sử dụng các hợp chất thậm chí được ưu tiên hơn theo sáng chế thể hiện các đặc tính thuận lợi khác mà là có lợi để sử dụng chúng làm thuốc, như các biên dạng dược động học mong muốn mà cung cấp độ ổn định chuyển hóa thích hợp và độ sinh khả dụng qua đường miệng, và ít nhất một tính chất thuận lợi bổ sung được chọn từ biên dạng tim mạch thuận lợi và biên dạng ức chế CYP thích hợp.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị các rối loạn và các bệnh ở động vật có vú gồm cả người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

- các bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột, hô hấp và đau;
- các bệnh phụ khoa bao gồm đau kinh (đau kinh nguyên phát và thứ phát), đau giao hợp, lạc nội mạc tử cung, và lạc nội mạc trong cơ tử cung; đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung; các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau kinh, đau giao hợp, tiểu buốt, hoặc khó đại tiện; tăng sinh liên quan đến lạc nội mạc tử cung; quá mẫn khung chậu;
- các tình trạng bệnh lý đường niệu có liên quan đến tắc nghẽn đường ra từ bàng quang; các tình trạng tiểu són như giảm thể tích bàng quang, tăng tần suất tiểu tiện, tiểu són cấp kỳ, són tiểu khi tăng áp lực bụng, hoặc tăng phản ứng bàng quang; phì đại tuyến tiền liệt lành tính; tăng sản tuyến tiền liệt; viêm tuyến tiền liệt; tăng phản xạ cơ chóp; bàng quang tăng hoạt và các triệu chứng có liên quan đến bàng quang tăng hoạt trong đó các triệu chứng này cụ thể là tăng tần suất tiểu tiện, tiểu đêm, tiểu gấp hoặc tiểu són cấp kỳ; quá mẫn khung chậu; viêm niệu đạo; viêm tuyến tiền liệt; đau tiền liệt tuyến; viêm bàng quang, cụ thể là viêm bàng quang kẽ; quá mẫn bàng quang vô căn;
- chứng đau liên quan đến bệnh ung thư;
- bệnh động kinh, cơn động kinh cục bộ và toàn thể;
- các rối loạn hô hấp bao gồm bệnh hen, bệnh phổi bị tắc nghẽn mãn tính, bệnh xơ hóa phổi, bệnh ho cấp tính, bệnh ho mãn tính gồm bệnh ho vô căn mãn tính và ho dai dẳng mãn tính, co thắt phế quản;
- các rối loạn dạ dày - ruột bao gồm hội chứng ruột dễ bị kích thích (irritable bowel syndrome - IBS), bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD), cơn đau quặn mật và các rối loạn về mật khác, cơn đau quặn thận, IBS tiêu chảy; trào ngược dạ dày - thực quản, giãn dạ dày - ruột, bệnh Crohn và các bệnh tương tự;
- các rối loạn thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, bệnh Parkinson, thiếu máu não và thương tổn não do chấn thương;
- ngứa.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị các rối loạn và các bệnh kết hợp với chứng đau ở động vật có vú gồm cả người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

- đau kết hợp với các bệnh hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm gồm chứng tăng cảm đau, dị cảm đau, các rối loạn chức năng ruột, (như hội chứng ruột dễ bị kích thích), bệnh gút, bệnh viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), hội chứng bỏng rát miệng, bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, tổn thương dây thần kinh do chấn thương, tổn thương sau chấn thương (gồm gãy và các tổn thương do thể thao), viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, ung thư, đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh tiểu đường, viêm khớp mãn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, bệnh thần kinh do HIV và điều trị HIV, bệnh ngứa; khả năng làm lành vết thương suy giảm và bệnh về xương như thoái hóa khớp.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị các rối loạn và các bệnhở động vật có vú gồm cả người mà kết hợp với chứng đau hoặc hội chứng đau mà cụ thể là:

- các hội chứng đau (bao gồm đau cấp tính, mãn tính, viêm và do thần kinh), tốt hơn là đau viêm, đau thắt lưng, đau do phẫu thuật, đau nội tạng, đau răng, viêm nha chu, đau tiền kinh nguyệt, đau kết hợp với bệnh lạc nội mạc tử cung, đau kết hợp với bệnh xơ hóa, đau trung tâm, đau do hội chứng bỏng rát miệng, đau do bỏng, đau do chứng đau nửa đầu, đau đầu từng cơn, đau do tổn thương dây thần kinh, đau do viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, đau do nhiễm độc, đau do tổn thương do thiếu máu cục bộ, đau do viêm bàng quang kẽ, đau do bệnh ung thư, đau do nhiễm virut, nhiễm ký sinh trùng hoặc do nhiễm vi khuẩn, đau do tổn thương dây thần kinh do chấn thương, đau do các tổn thương sau chất thương (gồm sự gãy và các tổn thương do thể thao), đau do đau dây thần kinh sinh ba, đau kết hợp với bệnh thần kinh sợi nhỏ, đau kết hợp với bệnh thần kinh do tiểu đường, đau dây thần kinh sau écpet, đau thắt lưng mãn tính, đau cổ, đau chi ảo (đau chi ma), hội chứng đau chậu hông, đau chậu hông mãn tính, đau do u dây thần kinh, hội chứng đau vùng phức hợp, đau kết hợp với chứng giãn dạ dày - ruột, đau viêm khớp mãn tính và các chứng đau dây thần kinh có liên quan, và

đau kết hợp với bệnh ung thư, đau kháng Morphin, đau kết hợp với hóa trị liệu, bệnh thần kinh cảm ứng bởi HIV và việc điều trị HIV; và đau kết hợp với các bệnh hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm gồm chứng tăng cảm đau, loạn cảm đau, các rối loạn chức năng ruột (như hội chứng ruột dễ bị kích thích) và chứng viêm khớp (như bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp).

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị bệnh viêm, cụ thể là bệnh viêm thần kinh. Thuật ngữ "viêm" còn được hiểu là gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý viêm, thực chất là tình trạng bất kỳ mà có yếu tố viêm kết hợp với nó, và/hoặc tình trạng bất kỳ mà được đặc trưng với triệu chứng là viêm, bao gồm, không kể những cái khác, viêm cấp tính, mãn tính, loét, đặc hiệu, dị ứng, nhiễm mầm bệnh, các phản ứng miễn dịch do sự quá mẫn, sự xâm nhập của các thể ngoại lai, tổn thương vật lý, và viêm hoại tử, và các dạng khác của bệnh viêm đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Do đó, thuật ngữ này còn gồm, nhằm mục đích của sáng chế, chứng đau viêm, đau nói chung và/hoặc sốt. Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị hội chứng đau xơ cơ, các rối loạn cân cơ, bệnh nhiễm virut (ví dụ, bệnh cúm, bệnh cảm lạnh thông thường, herpes zoster, viêm gan C và AIDS), các bệnh nhiễm khuẩn, các bệnh nhiễm nấm, các thủ tục phẫu thuật hoặc nha khoa, bệnh viêm khớp, bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp dạng thấp khởi phát ở tuổi thiếu niên, sốt thấp khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh Hodgkin, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm mạch, bệnh viêm tụy, bệnh viêm thận, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm màng cứng (mắt), bệnh viêm màng mạch nho, sự lành vết thương, bệnh viêm da, bệnh eczema, bệnh đột quỵ, các bệnh tự miễn, các rối loạn dị ứng, bệnh viêm mũi, bệnh loét, bệnh viêm loét đại tràng tác động nhẹ đến vừa phải, hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình, bệnh tim mạch vành, bệnh sarcoid và bệnh bất kỳ khác có yếu tố viêm. Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị các rối loạn và các bệnh ở động vật có vú gồm cả người mà không liên kết với các cơ chế viêm, như để làm giảm sự mất xương ở đối tượng. Các bệnh mà có thể được nêu ở phần này gồm bệnh loãng xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh Paget và/hoặc các bệnh quanh răng.

Dựa vào hoạt tính ức chế thụ thể P2X3 của các hợp chất theo sáng chế, phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị chứng đau, sốt và viêm thuộc nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau bao gồm sốt thấp khớp, các triệu chứng kết hợp với bệnh cúm hoặc các bệnh nhiễm virut khác, bệnh cảm lạnh thông thường, chứng đau cổ và thắt lưng, chứng đau kinh, đau đầu, đau nửa đầu (điều trị cấp và dự phòng), đau răng, bong gân và căng cơ, .viêm cơ, đau dây thần kinh, viêm màng hoạt dịch, viêm khớp, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên, các bệnh thoái hóa khớp (viêm xương-khớp), bệnh gút cấp tính và bệnh viêm cột sống dính khớp, các hội chứng đau cơ xương cấp tính, bán cấp tính và mãn tính như viêm túi thanh mạc, bỏng, tổn thương, và đau sau phẫu thuật (đau sau mổ) và các thủ tục nha khoa cũng như điều trị trước đối với với chứng đau do phẫu thuật. Đau có thể là đau nhẹ, đau vừa, đau nặng, đau cơ xương, hội chứng đau từng vùng phức hợp, đau thần kinh, đau lưng như đau nội tạng gồm đau nội tạng cấp, các bệnh thần kinh, chấn thương cấp, các tình trạng đau một dây thần kinh do liệu pháp hóa trị, các tình trạng đau đa dây thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại biên do tiểu đường và/hoặc bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị), các tình trạng đau thần kinh tự trị, các tình trạng đau liên quan đến bệnh hoặc tổn thương hệ thần kinh ngoại biên (PNS) hoặc tổn thương hệ thần kinh trung ương (CNS), đau đa dây thần kinh ở cổ, hội chứng đuôi ngựa, kiểu đau thần kinh tọa hoặc thắt lưng, hội chứng cơ tháp, chứng liệt hai chân, chứng liệt tứ chi, các tình trạng đau liên quan đến các tình trạng bệnh viêm nhiều dây thần kinh khác nhau dưới cơ sở các bệnh nhiễm khác nhau, các tổn thương do hóa chất, phơi nhiễm phóng xạ, bệnh cơ sở hoặc các tình trạng thiếu hụt (như bệnh tê phù, thiếu vitamin, sự giảm hoạt động của tuyến giáp, rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh ung thư, HIV, bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng và tổn thương tủy sống, đau xơ cơ, tổn thương dây thần kinh, thiếu máu cục bộ, thoái hoá thần kinh, đột quỵ, đau sau đột quỵ, các rối loạn viêm, viêm thực quản, rối loạn trào ngược dạ dày thực quản (gastroeosophagal reflux disorder - GERD), hội chứng ruột dễ bị kích thích, bệnh viêm ruột, bàng quang tăng hoạt, quá mẫn khung chậu, tiểu són, viêm bàng quang, đau dạ dày, loét tá tràng, đau cơ, đau bụng và đau có liên quan. Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị bệnh khớp ưa chảy máu (hemophilic arthropathy) và bệnh Parkinson.

Phần mô tả này cũng bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa hợp chất này, để điều trị bệnh phụ khoa, tốt hơn là chứng đau kinh, đau giao hợp hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung, đau liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung khác, trong đó các triệu chứng này cụ thể là đau kinh, đau giao hợp, tiểu buốt, hoặc khó đại tiện.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để điều trị bệnh đường niệu, cụ thể là chứng bàng quang tăng hoạt hoặc viêm bàng quang, tốt hơn là chứng viêm bàng quang kẽ.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để điều trị rối loạn hô hấp, tốt hơn là chứng ho, cụ thể là ho mãn tính.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa các hợp chất này, để điều trị bệnh viêm khớp, cụ thể là bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng bệnh lý, bệnh hoặc rối loạn, như bệnh phụ khoa, bệnh đường niệu, rối loạn hô hấp hoặc viêm khớp.

Liều lượng và cách dùng

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị các rối loạn và/hoặc bệnh mà được trung gian bởi thụ thể P2X3, bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ

dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày, tốt hơn là từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Việc dùng được ưu tiên đối với hợp chất theo sáng chế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu dụng trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng đơn vị dùng qua đường miệng được ưu tiên để dùng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg thể trọng một đến ba lần mỗi ngày đến một lần mỗi tuần. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường trực tràng tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường âm đạo tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường tại chỗ tốt hơn từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường xông hít tốt hơn từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc hỗn hợp của chúng có thể được

xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Tốt hơn là, các bệnh được điều trị bằng phương pháp này là các rối loạn phụ khoa, tốt hơn nữa là chứng đau kinh, chứng đau giao hợp hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung, đau liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung, trong đó các triệu chứng này cụ thể là chứng đau kinh, đau giao hợp, tiểu buốt, hoặc khó đại tiện. Các bệnh khác mà có thể được điều trị bằng phương pháp này là bệnh viêm xương-khớp, bệnh thần kinh tiểu đường, hội chứng bỏng rát miệng, rối loạn trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn đau nửa đầu, ho mãn tính, hen, ngứa, bệnh ruột dễ bị kích thích, bàng quang tăng hoạt, tăng sản tuyến tiền liệt, viêm bàng quang kẽ.

Tốt hơn là, phương pháp điều trị các bệnh nêu trên không chỉ giới hạn ở việc điều trị các bệnh này mà còn bao gồm việc điều trị chứng đau liên quan đến hoặc kết hợp với các bệnh này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cụ thể trong liệu pháp điều trị và ngăn ngừa, tức là điều trị dự phòng, bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến cơ quan sinh dục - niệu, dạ dày - ruột, hô hấp và đau.

Các phương pháp thử nghiệm đặc tính dược lý hoặc dược phẩm cụ thể là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Thử nghiệm sinh học

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và
- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị

số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Đo canxi nội bào để đánh giá hoạt tính đối kháng ở thụ thể P2X3 người và thụ thể P2X2/3 người

Máy đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang (trạm FLEX/FLIPR; dụng cụ phân tử) được sử dụng để theo dõi các mức canxi nội bào sử dụng thuốc nhuộm chelat hóa canxi Fluo-4 (Molecular Probes). Các bước sóng kích thích và phát xạ được sử dụng để theo dõi sự phát huỳnh quang lần lượt là 470-495 nm và 515-575 nm. Các tế bào biểu hiện các thụ thể purinergic P2X3 (người) hoặc P2X2/3 (người) được cấy ở mật độ 15000 tế bào/lỗ trong các đĩa 384 lỗ được phủ colagen khoảng 20 giờ trước khi bắt đầu thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, 20µl dung dịch đệm tải (dung dịch muối cân bằng Hank, 20 mM HEPES, 0,5 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 5 mM probenecid, 10mM D-glucoza monohydrat, 2µM Fluo-4, và 5 đơn vị/ml, hexokinaza, pH=7,4) được bổ sung và các tế bào được nạp thuốc nhuộm trong 90 phút ở 37°C. Dịch nổi thuốc nhuộm được loại bỏ và thay thế bằng 45µl dung dịch đệm probenecid (dung dịch muối cân bằng Hank, 20 mM HEPES, 0,5 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 5mM probenecid, 10mM D-glucoza monohydrat, pH=7,4). Hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào với thể tích 5 µl và để ủ trong 30 phút ở 37°C. Nồng độ DMSO trong dịch thử nghiệm cuối cùng là 1%. Chất chủ vận, α,β-Me-ATP, được bổ sung với thể tích 20µl ở nồng độ biểu thị trị số EC_{80}. Mức phát huỳnh quang được đo trong khoảng thời gian 90 giây với các khoảng cách 2 giây và được phân tích dựa trên mức tăng đơn vị phát huỳnh quang tương đối (relative fluorescence unit - RFU) đỉnh so với mức phát huỳnh quang cơ sở. Mức phát huỳnh quang đỉnh được sử dụng để xác định đáp ứng đối với chất chủ vận thu được ở mỗi nồng độ của hợp chất thử nghiệm bằng phương trình sau:

$$\% \text{ Đáp ứng} = 100*(RFU_{(\text{hợp chất thử nghiệm})} - RFU_{(\text{đối chứng})})/(RFU_{(\text{DMSO})} - RFU_{(\text{đối chứng})})$$

Các ví dụ được thử nghiệm theo bộ ba trên đĩa và các trị số trung bình được vẽ đồ thị trên phần mềm Excel XLFit để xác định các trị số IC_{50} đối với thụ thể P2X3 người và thụ thể P2X2/3 người, phần trăm ức chế tối đa và các hệ số Hill.

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
1	4	76
2	19	251
3	26	1106
4	9	98
5	16	346
6	4	38
7	8	106
8	3	90
9	7	145
10	7	185
11	8	163
12	283	10000
13	21	1102
14	8	88
15	6	147
16	38	1707
17	35	1005
18	34	427
19	19	749
20	35	486
21	71	445

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
22	132	987
23	30	1106
24	36	332
25	39	975
26	8	297
27	25	280
28	48	121
29	79	580
30	38	485
31	173	10000
32	24	1781
33	29	912
34	111	2124
35	460	10000
36	14	306
37	55	1176
38	55	1145
39	81	1646
40	16	383
41	130	1592
42	129	1565
43	50	2688
44	11	370
45	212	1510

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
46	10	389
47	82	621
48	14	451
49	132	1525
50	77	982
51	74	1389
52	194	564
53	318	2740
54	66	10000
55	8	325
56	148	10000
57	25	2840
58	4	461
59	13	507
60	11	578
61	14	428
62	85	1436
63	4	118
64	53	984
65	3	54
66	35	6295
67	186	10000
68	44	1617
69	15	937

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
70	3	78
71	15	315
72	11	330
73	4	101
74	14	1107
75	38	6638
76	201	5789
77	10	183
78	6	83
79	9	413
80	12	339
81	3	34
82	28	380
83	125	1164
84	26	527
85	10	36
86	12	144
87	15	119
88	30	217
89	11	199
90	111	710
91	19	133
92	24	317
93	8	385

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
94	7	132
95	2	129
96	18	1077
97	15	1687
98	1	19
99	2	27
100	6	16
101	15	60
102	10	57
103	2	14
104	51	377
105	6	39
106	16	41
107	9	17
108	11	83
109	235	2412
110	114	1451
111	16	380
112	61	772
113	43	387
114	38	414
115	15	187
116	210	6430
117	36	883

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
118	198	1134
119	24	190
120	14	104
121	79	279
122	106	1167
123	46	164
124	27	165
125	3	27
126	34	532
127	111	536
128	10	91
129	3	33
130	74	1349
131	134	730
132	75	2051
133	177	10000
134	15	210
135	35	209
136	196	2780
137	26	328
138	11	559
139	8	962
140	33	1295
141	43	2201

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
142	6	222
143	84	3047
144	825	10000
145	271	4461
146	45	159
147	6	132
148	33	794
149	21	936
150	12	83
151	31	333
152	45	523
153	27	304
154	18	130
155	40	2267
156	5	163
157	17	534
158	21	1939
159	28	1233
160	28	1007
161	32	632
162	5	74
163	5	83
164	60	1107
165	81	1923

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
166	40	461
167	72	893
168	19	1600
169	9	70
170	165	2020
171	26	573
172	31	2107
173	5	311
174	11	790
175	23	1274
176	29	607
177	14	887
178	39	1880
179	13	703
180	31	1399
181	19	1181
182	63	1943
183	7	398
184	6	128
185	4	123
186	10	247
187	7	218
188	5	164
189	8	258

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
190	7	207
191	61	364
192	12	910
193	2705	10000
194	46	579
195	380	10000
196	19	293
197	1152	10000
198	30	245
199	1544	10000
200	30	546
201	16	1854
202	42	1710
203	36	1561
204	7	82
205	4	272
206	31	1676
207	5	87
208	2	89
209	30	1470
210	12	1012
211	395	10000
212	4	46
213	5	81

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
214	47	3392
215	16	992
216	14	928
217	25	1750
218	7	281
219	2	199
220	62	2502
221	26	1358
222	4	108
223	3	109
224	9	569
225	16	1145
226	6	59
227	13	161
228	5	54
229	44	2276
230	2	209
231	6	706
232	13	759
233	16	753
234	7	152
235	18	70
236	76	1012
237	177	537

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
238	38	397
239	1420	2171
240	12	35
241	12	533
242	2	22
243	117	259
244	75	555
245	34	142
246	266	982
247	205	963
248	44	273
249	11	57
250	15	299
251	5	38
252	75	275
253	99	598
254	28	116
255	254	449
256	136	1494
257	47	324
258	4	38
259	10	102
260	2	14
261	45	317

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
262	85	383
263	33	170
264	81	530
265	104	696
266	41	367
267	14	173
268	14	392
269	2	35
270	25	100
271	45	230
272	19	128
273	28	254
274	75	873
275	21	191
276	10	76
277	6	96
278	2	23
279	115	956
280	51	682
281	26	198
282	8	209
283	10	379
284	4	57
285	113	760

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
286	87	1234
287	35	275
288	150	1314
289	192	1768
290	31	368
291	1320	10000
292	6	52
293	63	1155
294	101	1060
295	55	557
296	6	133
297	56	933
298	62	781
299	37	575
300	78	820
301	91	1714
302	6	145
303	5	38
304	7	27
305	9	44
306	42	464
307	16	103
308	153	2586
309	8	70

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
310	116	1678
311	8	35
312	9	83
313	11	200
314	8	192
315	8	160
316	21	250
317	45	952
318	32	476
319	76	1324
320	33	627
321	120	1447
322	49	498
323	25	411
324	46	552
325	26	235
326	21	378
327	10	239
328	12	274
329	5	120
330	5	170
331	7	191
332	4	174
333	4	122

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
334	4	132
335	13	541
336	14	443
337	13	257
338	4	72
339	5	251
340	3	103
341	41	1242
342	40	1892
343	135	10000
344	34	987
345	7	99
346	13	334
347	9	1521
348	7	760
349	23	545
350	14	1162
351	16	690
352	18	1139
353	7	427
354	25	1034
355	9	956
356	29	643
357	5	310

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
358	57	1441
359	6	200
360	10	455
361	14	1254
362	8	1014
363	12	717
364	16	943
365	21	1049
366	18	977
367	13	506
368	84	1094
369	11	328
370	41	1007
371	24	1173
372	19	1211
373	21	2827
374	55	2557
375	11	185
376	32	898
377	5	273
378	60	3752
379	42	2755
380	32	2880
381	16	954

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
382	13	432
383	2	35
384	3	75
385	3	28
386	24	811
387	19	461
388	18	1353
389	18	1614
390	17	804
391	19	840
392	11	411
393	24	1033
394	82	3983
395	30	1312
396	22	1803
397	15	1362
398	17	1795
399	69	1722
400	59	1477
401	30	1466
402	21	1251
403	56	2108
404	44	533
405	17	1558

Ví dụ patent	IC_{50} hP2X3 (nM)	IC_{50} hP2X2/3 (nM)
406	26	2026
407	15	1681
408	32	1710
409	22	976
410	22	906
411	20	697
412	687	10000
413	597	10000
414	29	2272
415	10	2177
416	227	10000
417	434	10000
418	23	1556
419	9	1136

Các thử nghiệm độ hòa tan

Độ tan trong nước của thuốc là thông số hóa lý quan trọng có vai trò đáng kể trong các quy trình vật lý và sinh học khác nhau. In vivo, độ tan không thích hợp của liều lượng mong muốn sẽ dẫn đến sự hấp thu không hoàn toàn các thuốc được dùng qua đường miệng và gây ra độ sinh khả dụng qua đường miệng thấp. Số liệu độ tan được sử dụng để đánh giá các thông số hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ và để phát triển các công thức phối chế để sàng lọc an toàn, để sử dụng tiền lâm sàng và sử dụng sớm trên lâm sàng.

Xác định độ hòa tan trong nước của hợp chất thử nghiệm ở mức công suất cao (100mmol trong DMSO)

Thử nghiệm được thực hiện trong mô hình đĩa 96 lỗ. Mỗi lỗ được nạp hợp chất riêng rẽ. Tất cả các bước hút nạp đều được thực hiện bằng cách sử dụng nền robot.

100µl dung dịch hợp chất thử nghiệm nồng độ 10mM trong DMSO được cô đặc bằng cách bay hơi trong chân không và phân giải trong 10µl DMSO để thu được dung dịch DMSO 10mM. Bổ sung 990µl dung dịch đệm phosphat 0,1M có độ pH bằng 6,5 vào đó. Hàm lượng DMSO là 1%. Đĩa đa chuẩn độ được đưa vào máy khuấy và trộn trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 150µl huyền phù được chuyển sang đĩa lọc. Sau khi lọc bằng cách sử dụng ống góp chân không, dịch lọc được pha loãng 1:400 và 1:8000. Đĩa vi chuẩn độ thứ hai chứa 20µl dung dịch hợp chất thử nghiệm 10mM trong DMSO được dùng để hiệu chuẩn. Hai nồng độ (0,005µM và 0,0025µM) được điều chế bằng cách pha loãng trong DMSO/nước 1:1 và được sử dụng để hiệu chuẩn. Các đĩa lọc và hiệu chuẩn được định lượng bằng HPLC-MS/MS.

Các hóa chất:

Điều chế dung dịch đệm phosphat 0,1M có độ pH bằng 6,5:

Hòa tan 61,86g NaCl và 39,54mg KH_2PO_4 trong nước và định mức đến 1l. Hỗn hợp này được pha loãng với tỷ lệ 1:10 bằng nước và điều chỉnh độ pH đến 6,5 bằng NaOH.

Vật liệu: Đĩa Millipore MultiScreen$_{HTS}$-HV 0,45µm

Các điều liện sắc ký là như sau:

Cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 µm 4,6 x 30 mm

Thể tích tiêm: 1µl

Lưu lượng: 1,5ml/phút

Pha động: gradien axit

A: Nước / 0,05% HCOOH

B: Axetonitril / 0,05% HCOOH

0 phút → 95%A 5%B

0,75 phút → 5%A 95%B

2,75 phút → 5%A 95%B

2,76 phút → 95%A 5%B

3 phút → 95%A 5%B

Các diện tích tiêm mẫu và tiêm hiệu chuẩn được xác định bằng cách sử dụng phần mềm phổ khối (AB Sciex Triple Quad 6500) (AB SCIEX: Discovery Quant 2.1.3. và Analyst 1.6.1). Trị số độ hòa tan (tính theo mg/l) được tính từ đường cong mẫu và đường cong hiệu chuẩn.

Thử nghiệm về độ hòa tan trong bình lắc cân bằng

Độ hòa tan nhiệt động lực được xác định bằng phương pháp bình lắc cân bằng [Tài liệu: Edward H. Kerns and Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, p276-286, Burlington, MA: Academic Press].

Dung dịch bão hòa của hợp chất thử nghiệm trong dung dịch đệm phosphat 0,1M (pH = 6,5) được điều chế và dung dịch này được trộn trong 24 giờ để đảm bảo đã đạt đến sự cân bằng. Ly tâm dung dịch này để loại bỏ phần không tan và nồng độ của hợp chất trong dung dịch được xác định bằng phương pháp HPLC-UV sử dụng đường cong hiệu chuẩn tiêu chuẩn.

Để điều chế mẫu, 1,5mg hợp chất rắn được xác định trọng lượng chính xác trong lọ thủy tinh nhỏ dung tích 4ml. Bổ sung 1ml dung dịch đệm phosphat 0,1M (độ pH bằng 6,5) vào đó. Huyền phù được đưa vào máy khuấy và trộn trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó ly tâm dung dịch. Để điều chế mẫu làm hiệu chuẩn tiêu chuẩn, 0,6mg mẫu rắn được hòa tan trong 19ml dung dịch hỗn hợp axetonitril/nước 1:1. Sau khi nghiền bằng sóng siêu âm, dung dịch được định mức bằng dung dịch hỗn hợp axetonitril/nước 1:1 đến 20ml.

Mẫu và các chuẩn được định lượng bằng HPLC với việc dò UV. Đối với mỗi mẫu, hai thể tích tiêm (5 và 50µl) lặp lại ba lần được thực hiện. Ba thể tích tiêm (5µl, 10µl và 20µl) được thực hiện đối với chuẩn.

Các hóa chất

Điều chế dung dịch đệm phosphat 0,1M có độ pH bằng 6,5:

Hòa tan 61,86g NaCl và 39,54mg KH_2PO_4 trong nước và định mức đến 1l. Hỗn hợp này được pha loãng với tỷ lệ 1:10 bằng nước và điều chỉnh độ pH đến 6,5 bằng NaOH.

Các điều liện sắc ký là như sau:

Cột HPLC: Xterra MS C18 2,5µm 4,6 x 30 mm

Thể tích tiêm: Mẫu: 3x5µl và 3x50µl

Chuẩn: 5µl, 10µl, 20µl

Lưu lượng: 1,5ml/phút

Pha động: gradien axit

A: Nước / 0,01% TFA

B: Axetonitril

0 phút → 95%A 5%B

0-3 phút → 35%A 65%B, gradien tuyến tính

3-5 phút → 35%A 65%B, đẳng dòng

5-6 phút → 95%A 5%B, đẳng dòng

Bộ dò UV: bước sóng gần mức hấp phụ tối đa (nằm trong khoảng từ 200 đến 400nm)

Các diện tích tiêm mẫu và tiêm chuẩn cũng như việc tính độ hòa tan (đơn vị mg/l) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm HPLC (Waters Empower 2 FR).

Thử nghiệm khả năng thấm qua tế bào Caco-2 hai hướng

Các tế bào Caco-2 (được mua từ DSMZ Braunschweig, Germany) được cấy với mật độ 4,5 x 4 tế bào trên một lỗ vào các đĩa lồng 24 lỗ, cỡ khe lỗ 0,4µm, và được sinh trưởng trong 15 ngày trong môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco được bổ sung 10% huyết thanh thai bò, 1% GlutaMAX (100x, mua từ GIBCO), 100 U/ml penixilin, 100µg/ml streptomyxin (mua từ GIBCO) và 1% axit amin không thiết yếu (100 x). Các tế bào được duy trì ở 37°C trong khí quyển 5% CO_2 được làm ẩm. Môi trường được thay đổi mỗi 2-3 ngày. Trước khi chạy thử nghiệm khả năng thấm, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng dung dịch đệm vận chuyển hepes-carbonat không chứa huyết thanh (độ pH bằng 7,2). Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được bổ sung vào khoang cho biểu thị vùng đỉnh hoặc vùng đáy với nồng độ cuối là 2µM. Trước và sau 2

giờ ủ ở 37°C, các mẫu được lấy ra từ cả hai vùng (khoang cho và khoang chứa). Phân tích nồng độ hợp chất được thực hiện sau khi kết tủa với metanol. Phân tích được thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp và bộ dò phổ khối liên tiếp sử dụng hệ sắc ký lỏng Agilent 1200 và máy đo khối phổ ba tứ cực AB Sciex API4000 sử dụng các thông số, mà được tối ưu hóa để đạt được cường độ tín hiệu tối đa của hợp chất thử nghiệm tương ứng. Khả năng thấm (Papp) được tính theo hướng từ đỉnh đến đáy (A → B) và từ đáy đến đỉnh (B → A). Khả năng thấm biểu kiến được tính bằng cách sử dụng phương trình sau: $P_{biểu\ kiến} = (V_r/P_o)\cdot(1/S)\cdot(P_2/t)$ trong đó V_r là thể tích môi trường trong khoang chứa; P_o là diện tích đỉnh đo được của hợp chất thử nghiệm trong khoang cho ở t = 0 giờ; S là diện tích bề mặt của đơn lớp; P_2 là diện tích đỉnh đo được của hợp chất thử nghiệm trong khoang nhận sau 2 giờ ủ; và t là thời gian ủ. Tỷ số thoát từ đáy (B) đến đỉnh (A) được tính bằng cách chia $P_{biểu\ kiến}$ B-A cho $P_{biểu\ kiến}$ A-B.

Thử nghiệm khả năng thấm tế bào Caco-2 hai hướng là phương pháp được thiết lập tốt để dự báo sự hấp thu *in vivo* của thuốc qua thành ruột bằng cách đo tốc độ vận chuyển hợp chất qua đơn lớp Caco-2. Vì các tế bào Caco-2 biệt hóa biểu hiện các protein vận chuyển dòng thoát chức năng như P-gp, nên chúng cũng được sử dụng để nhận diện các hợp chất có sự thụ động thoát. Dòng thoát trong ruột có thể giảm nồng độ huyết tương toàn thân của hợp chất được dùng qua đường miệng bằng cách tác động đến sự hấp thu của ruột đối với hợp chất. Các ví dụ được ưu tiên của sáng chế thể hiện khả năng thấm $P_{biểu\ kiến}$ A-B >50 nm/s và tỷ số thoát <5. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế thể hiện khả năng thấm $P_{biểu\ kiến}$ A-B >80 nm/s và tỷ số thoát <2.

Bảng 1: Thử nghiệm khả năng thấm tế bào Caco-2 hai hướng của các hợp chất thử nghiệm

Ví dụ	$P_{biểu\ kiến}$ A-B (nm/s)	$P_{biểu\ kiến}$ B-A (nm/s)	Tỷ số thoát
11	155	216	1,4
19	249	163	0,65
48	180	212	1,2
185	102	181	1,8
339	153	214	1,4
348	135	190	1,4

347	5,8	209	36
419	104	175	1,7

Các thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa in vitro

Xác định độ ổn định chuyển hóa *in vitro* trong các vi thể (bao gồm cả việc tính hệ số thanh thải máu (CL) ở gan *in vivo* và sinh khả dụng đường uống tối đa (F_{max})).

Độ ổn định chuyển hóa *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách ủ các hợp chất thử nghiệm ở nồng độ 1µM trong huyền phù vi thể gan trong dung dịch đệm phosphat 100mM, pH bằng 7,4 (NaH_2PO_4 x H_2O + Na_2HPO_4 x $2H_2O$) và ở nồng độ protein là 0,5 mg/ml ở 37°C. Các vi thể được hoạt hóa bằng cách bổ sung hỗn hợp đồng yếu tố chứa 8 mM Glucoza-6-Phosphat, 4 mM $MgCl_2$; 0,5 mM NADP và 1 IU/ml G-6-P-Dehydrogenaza trong dung dịch đệm phosphat, pH bằng 7,4. Thử nghiệm chuyển hóa được bắt đầu ngay sau đó bằng cách bổ sung hợp chất thử nghiệm vào hỗn hợp ủ ở thể tích cuối là 1ml. Dung môi hữu cơ trong hỗn hợp ủ được giới hạn là <0,01% dimetylsulfoxit (DMSO) và ≤1% axetonitril. Trong khi ủ, các huyền phù vi thể được lắc liên tục ở tốc độ 580 vòng/phút và các phần phân ước được lấy ra tại các thời điểm 2, 8, 16, 30, 45 và 60 phút, thể tích tương đương của metanol lạnh được bổ sung ngay vào các phần lấy ra này. Các mẫu được làm đông lạnh ở nhiệt độ -20°C qua đêm, sau đó được ly tâm trong thời gian 15 phút với tốc độ 3000 vòng/phút và dịch nổi trên bề mặt được phân tích bằng hệ thống HPLC Agilent 1200 với việc dò LCMS/MS.

Thời gian bán thải của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng đồ thị nồng độ theo thời gian. Từ thời gian bán thải (kel: độ dốc của đồ thị nồng độ theo thời gian; thời gian bán thải = ln2 / kel) hệ số thanh thải thực chất được tính. Cùng với các thông số bổ sung lưu lượng máu qua gan, trọng lượng gan đặc trưng và hàm lượng protein vi thể, hệ số thanh thải máu ở gan (CL) *in vivo* và sinh khả dụng đường uống tối đa (Fmax) được tính toán cho các loài khác nhau. Hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CLmáu) và sinh khả dụng đường uống tối đa (Fmax) được tính bằng cách sử dụng công thức dưới đây: CL'thực chất [ml/(phút*kg)] = kel [1/phút] / ((mg protein / thể tích hỗn hợp ủ [ml]) * fu,inc) * (mg protein / trọng lượng gan [g]) * (trọng lượng gan đặc trưng [g gan /kg thể trọng]); CLmáu được khuấy kỹ [L/(giờ*kg)] = (QH [L/(giờ*kg)] * fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]) / (QH [L/(giờ*kg)] + fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]); Fmax

= 1-CLmáu / QH và sử dụng các giá trị thông số sau: Lưu lượng máu qua gan (QH) – 1,3L/giờ/kg (người), 2,1L/giờ/kg (chó), 4,2L/giờ/kg (chuột cống); trọng lượng gan đặc trưng – 21g/kg (người), 39g/kg (chó), 32g/kg (chuột); hàm lượng protein vi thể – 40mg/g.; fu,inc và fu,blood được tính bằng 1.

Xác định độ ổn định chuyển hóa *in vitro* trong các tế bào gan chuột cống (bao gồm việc tính hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CL)).

Các tế bào gan của chuột Han Wistar được phân lập bằng phương pháp truyền 2 bước. Sau khi truyền, gan được lấy một cách cẩn thận ra khỏi con chuột: buồng gan được mở ra và các tế bào gan được nhẹ nhàng lấy vào đĩa Petri cùng với môi trường Williams lạnh băng E (WME). Huyền phù tế bào thu được được lọc qua lưới vô trùng trong các ống falcon dung tích 50ml và ly tâm ở tốc độ 50 ×g trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng. Viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 30ml WME và được ly tâm qua gradien Percoll® trong 2 lần ở tốc độ 100 × g. Các tế bào gan được rửa lại bằng WME và tái tạo huyền phù trong môi trường chứa 5% huyết thanh thai bò (Fetal calf serum: FCS). Khả năng sống sót tế bào được xác định bằng cách loại trừ xanh trypan.

Đối với thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa, các tế bào gan được phân bố trong WME chứa 5% FCS đưa vào các lọ thủy tinh nhỏ với mật độ $1,0 \times 10^6$ tế bào sống/ml. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là 1µM. Trong khi ủ, các huyền phù tế bào gan được lắc liên tục ở tốc độ 580 vòng/phút và các phần phân ước được lấy ra tại các thời điểm 2, 8, 16, 30, 45 và 90 phút, thể tích tương đương của metanol lạnh được bổ sung ngay vào các phần lấy ra này. Các mẫu được làm đông lạnh ở nhiệt độ -20°C qua đêm, sau đó được ly tâm trong thời gian 15 phút với tốc độ 3000 vòng/phút và dịch nổi trên bề mặt được phân tích bằng hệ thống HPLC Agilent 1200 với việc dò LCMS/MS.

Thời gian bán thải của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng đồ thị nồng độ theo thời gian. Từ thời gian bán thải (kel: độ dốc của đồ thị nồng độ theo thời gian; thời gian bán thải = ln2 / kel) hệ số thanh thải thực chất được tính. Cùng với các thông số bổ sung là lưu lượng máu gan, lượng tế bào gan *in vivo* và *in vitro*. Hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CLmáu) và sinh khả dụng đường uống tối đa (Fmax) được tính bằng cách sử dụng công thức dưới đây: CL'thực chất [ml/(phút*kg)] = kel [1/phút] / ((cellno / thể

tích hỗn hợp ủ [ml]) * fu,inc) * (cellno / trọng lượng gan [g]) * (trọng lượng gan đặc trưng [g gan /kg thể trọng]); CLmáu được khuấy kỹ [L/(giờ*kg)] = (QH [L/(giờ*kg)] * fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]) / (QH [L/(giờ*kg)] + fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]); Fmax = 1-CLmáu / QH và sử dụng các giá trị thông số sau: Lưu lượng máu gan (QH) – 4,2 L/giờ/kg chuột; trọng lượng gan cụ thể – 32 g/kg trọng lượng cơ thể chuột; các tế bào gan in vivo- 1,1 x 108 tế bào/g gan, các tế bào gan in vitro – 1,0 x 106/ml; fu,inc và fu,blood được tính bằng 1.

Khảo sát độ ổn định chuyển hóa *in vitro* trong các tế bào gan người được bảo quản lạnh băng (bao gồm việc tính hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CL)).

Các tế bào gan được bảo quản lạnh băng (ví dụ, từ Celsis InVitroTechnologies) được làm tan băng nhanh, rửa bằng 45ml môi trường GRO HT *in vitro* đã được làm ấm trước đó và ly tâm trong 5 phút ở tốc độ 50xg. Viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 5ml Krebs-Henseleit Butter (KHB). Khả năng sống sót tế bào được xác định bằng cách loại trừ xanh trypan.

Đối với thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa, các tế bào gan được phân bố trong môi trường Williams E (WME) chứa 5% FCS đưa vào các lọ thủy tinh nhỏ với mật độ $0,5 \times 10^6$ tế bào sống/ml. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là 1µM. Trong khi ủ, các huyền phù tế bào gan được lắc liên tục ở tốc độ 580 vòng/phút và các phần phân ước được lấy ra tại các thời điểm 2, 8, 16, 30, 45 và 90 phút, thể tích tương đương của metanol lạnh được bổ sung ngay vào các phần lấy ra này. Các mẫu được làm đông lạnh ở nhiệt độ -20°C qua đêm, sau đó được ly tâm trong thời gian 15 phút với tốc độ 3000 vòng/phút và dịch nổi trên bề mặt được phân tích bằng hệ thống HPLC Agilent 1200 với việc dò LCMS/MS.

Thời gian bán thải của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng đồ thị nồng độ theo thời gian. Từ thời gian bán thải (kel: độ dốc của đồ thị nồng độ theo thời gian; thời gian bán thải = ln2 / kel) hệ số thanh thải thực chất được tính. Cùng với các thông số bổ sung là lưu lượng máu gan, lượng tế bào gan *in vivo* và *in vitro*. Hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CL) và sinh khả dụng đường uống tối đa (Fmax) được tính. Hệ số thanh thải máu ở gan *in vivo* (CLmáu) và sinh khả dụng đường uống tối đa (Fmax) được tính bằng cách sử dụng công thức dưới đây: CL'thực chất [ml/(phút*kg)] = kel [1/phút] /

((cellno / thể tích hỗn hợp ủ [ml]) * fu,inc) * (cellno / trọng lượng gan [g]) * (trọng lượng gan đặc trưng [g gan /kg thể trọng]); CLmáu được khuấy kỹ [L/(giờ*kg)] = (QH [L/(giờ*kg)] * fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]) / (QH [L/(giờ*kg)] + fu,blood * CL'thực chất [L/(giờ*kg)]); Fmax = 1-CLmáu / QH và sử dụng các giá trị thông số sau: Lưu lượng máu gan – 1,32 L/giờ/kg người; trọng lượng gan cụ thể – 21 g/kg trọng lượng cơ thể chuột; các tế bào gan *in vivo*- 1,1 x 108 tế bào/g gan, các tế bào gan *in vitro* – 1,0 x 106/ml; fu,inc và fu,blood được tính bằng 1.

Các thử nghiệm độ ổn định vi thể gan và tế bào gan

Tính không ổn định chuyển hóa thường là cơ chế thanh thải chính của dị vật dẫn đến CL cao và sinh khả dụng thấp mà cuối cùng có thể dẫn đến thời gian bán thải ngắn và sự phơi nhiễm thấp sau khi dùng qua đường miệng. Do đó, việc giảm tính nhạy của sự phân hủy nhờ chuyển hóa thường dẫn đến biên dạng dược động học thuận lợi hơn. Khi sử dụng các vi thể gan làm chất nền ủ, các phản ứng chuyển hóa pha I chính, các phản ứng oxy hóa khử điển hình bằng các enzym cytochrome P450 và các flavin mono-oxygenaza (FMO) và các phản ứng thủy phân bằng các esteraza/amidaza/epoxidhydrolaza, được mô tả. Khi việc ủ hợp chất thử nghiệm được thực hiện trong chất nền tế bào gan, tất cả các quy trình chuyển hóa ở gan tiềm năng (pha I và pha II) được bao gồm. Các ví dụ được ưu tiên của sáng chế thể hiện độ ổn định chuyển hóa (được nêu dưới dạng Fmax) ≥ 40% Fmax trong vi thể gan người cũng như trong các chế phẩm tế bào gan người và chuột. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế thể hiện độ ổn định chuyển hóa (được nêu dưới dạng Fmax) ≥ 50% Fmax trong vi thể gan người cũng như trong các chế phẩm tế bào gan người và chuột.

Bảng 2: Các trị số độ ổn định chuyển hóa *in vitro* của các hợp chất thử nghiệm

Ví dụ	Độ ổn định chuyển hóa *in vitro*	
	Fmax vi thể gan người (%)	Fmax tế bào gan chuột (%)
11	57	52
26	67	56

48	99	68
163	100	53
183	74	43
185	77	58
188	68	56
339	94	52
340	90	64
348	54	58
419	74	51

Thử nghiệm độ ổn định dịch bào tương gan người

Việc sử dụng dịch bào tương gan người để đánh giá độ ổn định chuyển hóa của ứng viên thuốc mới thể hiện một cách hiệu quả độ nhạy của nó đối với sự biến đổi sinh học oxy hóa không qua trung gian CYP. Nếu hợp chất là cơ chất mạnh của aldehyt oxidaza hoặc xanthin oxidaza, thì sự thanh thải chuyển hóa qua con đường này có thể dẫn đến sinh khả dụng thấp ở người. Vì cả hai enzym này đều có hoạt tính trong dịch bào tương gan người nên độ nhạy của các hợp chất thử nghiệm đối với sự chuyển hóa quan trung gian aldehyt hoặc xanthin oxidaza có thể được dự báo và so sánh bằng cách xác định sự quay vòng hợp chất thử nghiệm cũng như sự tạo thành các chất chuyển hóa được oxy hóa tương ứng sau khi ủ trong dịch bào tương gan người. Các ví dụ được ưu tiên hơn theo sáng chế có sự quay vòng <15% sau 4 giờ ủ trong các chế phẩm dịch bào tương gan người.

Mô tả phương pháp: Dịch bào tương gan người (gom lại, >30 người cho là nam và nữ) được ủ với các hợp chất thử nghiệm riêng rẽ để so sánh mức độ tiêu hao hợp chất thử nghiệm và sự tạo thành chất chuyển hóa được oxy hóa tương ứng.

Môi trường ủ gồm 50mM dung dịch đệm kali phosphat (pH bằng 7,4) và 1mg/ml protein dịch bào tương gan người. Sử dụng thể tích ủ là 1000µL. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung từ dung dịch gốc trong axetonitril ở nồng độ 1 hoặc 10µM trong hỗn hợp ủ. Việc ủ được thực hiện ở 37°C. Các phản ứng được làm ngừng lại ở 0 giờ và 4 giờ sau khi ủ bằng cách bổ sung 100µL axetonitril vào 250µL hỗn hợp ủ. Các protein kết tủa

được loại bỏ bằng cách ly tâm ở tốc độ khoảng 3000 vòng/phút. Các dịch nổi được bảo quản ở khoảng -20°C cho đến khi chúng được phân tích. Việc xác định sự tiêu hao hợp chất thử nghiệm và sự tạo thành các chất chuyển hóa được thực hiện bằng cách tách sắc ký (Aquity BEH300 C4 50x2,1mm, 1,7 µm, gradien: 10 mM amoni axetat/axetonitril) và việc dò UV và phổ khối đồng thời sử dụng bơm Accela UPLC và bộ dò UV kết hợp với khối phổ kế LTQ-FT (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany).

Phân tích dữ liệu: Sự tiêu hao hợp chất thử nghiệm và sự tạo thành các chất chuyển hóa tương ứng được xác định bằng sự giảm hoặc tăng diện tích đỉnh tương ứng trong sắc ký đồ sau khi dò UV ở bước sóng khoảng 300nm 4 giờ sau khi ủ so với diện tích đỉnh ở 0 giờ sau khi ủ. Sự tương đồng của các chất phân tích dưới các đỉnh được xác nhận bằng LC-MS/MS.

Bảng 3: Độ ổn định của hợp chất thử nghiệm trong dịch bào tương gan người

Ví dụ	[%]	
	Sự quay vòng hợp chất thử nghiệm sau 4 giờ	Sự tạo thành các chất chuyển hóa được oxy hóa sau 4 giờ
333 (WO2009110985)	55	48
11	0,9	3,9
26	0,9	2,5
48	0,9	2,3
348	5,6	5,6

Thử nghiệm ức chế CYP và ức chế CYP ủ trước

Việc sử dụng các thử nghiệm *in vitro* để đánh giá sự ức chế tiềm năng của các ứng viên thuốc mới đối với sự chuyển hóa qua trung gian CYP đã được chứng minh là có hiệu quả như là một phần của chiến lược giảm thiểu cơ hội tương tác thuốc với các thuốc được dùng đồng thời. Hiệu lực ức chế của hợp chất thử nghiệm đối với 5 dạng đồng dạng (isoform) cytochrome P450 người (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2D6, và 3A4) được xác định. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế có sự ức chế CYP $IC_{50} \geq 10$ µM.

Đối với CYP3A4, tiềm năng ức chế phụ thuộc thời gian cũng được thử nghiệm bằng cách áp dụng thời gian ủ trước 30 phút hợp chất thử nghiệm trong hệ ủ hoạt tính về mặt chuyển hóa. Nếu sự ức chế phụ thuộc thời gian đối với CYP3A4 được thấy thì đây là gợi ý về sự ức chế trên cơ sở cơ chế không thuận nghịch đối với hoạt tính CYP3A4 bởi hợp chất thử nghiệm. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế có sự ức chế CYP ủ trước $IC_{50} \geq 20$ µM.

Mô tả phương pháp thử nghiệm ức chế CYP

Các vi thể gan người (gom lại, >30 người cho là nam và nữ) được ủ với các đầu dò chuẩn chọn lọc isoform CYP riêng rẽ (phenacetin đối với CYP1A2, amodiquin đối với CYP2C8, diclofenac đối với CYP2C9, dextromethorphan đối với CYP2D6 và midazolam đối với CYP3A4) với sự không có mặt và có mặt của các nồng độ gia tăng của hợp chất thử nghiệm để so sánh mức độ tạo thành chất chuyển hóa tương ứng. Ngoài ra, bộ ủ không có mặt của hợp chất thử nghiệm được sử dụng làm đối chứng âm. Hơn nữa, hiệu lực ức chế của các chất ức chế chuẩn cũng được đưa vào làm đối chứng dương (fluvoxamin đối với CYP1A2, montelukast đối với CYP2C8, sulfaphenazol đối với CYP2C9, fluoxetin đối với CYP2D6, ketoconazol đối với CYP3A4 và mibefradil đối với hỗn hợp ủ trước CYP3A4). Các điều kiện ủ (protein và nồng độ cơ chất đầu dò, thời gian ủ) được tối ưu hóa về mặt sự tuyến tính và sự quay vòng chất chuyển hóa. Môi trường ủ gồm 50mM dung dịch đệm kali phosphat (pH = 7,4) chứa 1mM EDTA, hệ phục hồi NADPH (1mM NADP, 5mM glucoza 6-phosphat, glucoza 6-phosphat dehydrogenaza (1,5 U/ml). Các dịch pha loãng và hỗn hợp ủ tuần tự được thực hiện trên Genesis Workstation (Tecan, Crailsheim, FRG) trong các đĩa 96 lỗ ở 37°C. Thể tích ủ cuối cùng là 200µL được sử dụng. Các phản ứng được làm ngừng lại bằng cách bổ sung 100µL axetonitril chứa chất nội chuẩn tương ứng. Các protein kết tủa được loại bỏ bằng cách ly tâm đĩa lỗ, các dịch nổi được gom lại và việc phân tích được thực hiện bằng LC-MS/MS. Việc định lượng LC-MS/MS các chất chuyển hóa paracetamol (CYP1A2), desetylamodiaquin (CYP2C8), 4-hydroxydiclofenac (CYP2C9), dextrorphan (CYP2D6), và 1-hydroxymidazolam (CYP3A4) được thực hiện bằng hệ thống LC/MS/MS PE SCIEX API 3000 (Applied Biosystems, MDS Sciex, Concord, Ontario, Canada).

Phân tích dữ liệu: Hoạt tính qua trung gian CYP với sự có mặt của các chất ức chế được biểu thị dưới dạng phần trăm theo các trị số đối chứng tương ứng. Đường cong hình sigma (xích-ma) được khớp với dữ liệu, và thông số ức chế enzym IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hồi quy bình phương tối thiểu không tuyến tính đồ thị hoạt tính đối chứng phần trăm theo nồng độ của chất ức chế thử nghiệm.

Bảng 4: Tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đối với các enzym CYP

Ví dụ	IC_{50} [μM]					
	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4 với sự ủ trước
333 (WO2009110985)	>20	>20	19,8	>20	>20	18
11	>20	>20	>20	>20	>20	>20
19	>20	>20	>20	>20	>20	>20
26	>20	>20	>20	>20	>20	>20
48	>20	>20	>20	>20	>20	>20
163	>20	>20	>20	>20	>20	>20
185	>20	19	>20	>20	>20	>20
339	>20	>20	>20	>20	>20	>20
348	18	>20	>20	>20	>20	>20

Thử nghiệm điện sinh lý kênh hERG kẹp ráp nối

Sự cố của các kênh ion tim có thể, trong một số trường hợp, dẫn đến các chứng loạn nhịp tim. Do đó, việc khảo sát các tác dụng của các hợp chất đối với các kênh ion tim được khuyến nghị hoặc có tính bắt buộc (hERG) theo các hướng dẫn dược lý an toàn[1]. Kênh kali hERG là đích nổi bật nhất đối với sự kéo dài QT do thuốc[2,3], một tác

[1] The ICH Steering Committee, The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarizaiton (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals, S7B, 10 June 2004
[2] Roden, DM., *New England Journal of Medicine*, **350** 10; 2004: 1013–1022.
[3] Netzer, R., Ebneth, A., Bischoff, U., Pongs, O., *Drug Discovery Today*, 2001, **6**, 78-84.

dụng phụ không mong muốn mà có thể dẫn đến chứng loạn nhịp tim kiểu xoắn đỉnh *(torsade de pointes)* đe dọa tính mạng.

Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá liệu hợp chất thử nghiệm có tác dụng thực chất đối với dòng K^+ hERG trong các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm một cách ổn định hay không. Hợp chất thử nghiệm được đánh giá *in vitro* ở các nồng độ 0,1, 1 và 10 µmol/L (khoảng 5-6 phút trên một nồng độ).

Kỹ thuật kẹp điện áp toàn bộ tế bào (hệ 8 kênh tự động: Patchliner, Nanion, Germany) được sử dụng với phần mềm PatchControlHT (Nanion) để kiểm soát hệ Patchliner và để xử lý thu thập và phân tích dữ liệu. Sự kiểm soát kẹp điện áp được cung cấp bởi hai bộ khuếch đại quadro EPC-10 dưới sự kiểm soát của phần mềm PatchMasterPro (cả hai đều là: HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany) và với các chip điện trở trung bình NPC-16 (~2 MW) (Nanion) có tác dụng làm nền phẳng ở nhiệt độ trong phòng. Các dòng dư hướng nội qua trung gian hERG được gây ra bằng cách tăng phân cực các bước điện áp từ +20 mV đến –120 mV (thời gian 500 ms); điện thế giữ là -80 mV, điện thế hoạt hóa +20 mV (thời gian 1000 ms), phương thức kẹp được lặp lại mỗi 12 giây. Thành phần dung dịch ngoại bào (đơn vị mmol/L): NaCl 140, KCl 4, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, glucoza 5, HEPES 10, pH = 7,4 (NaOH); thành phần dung dịch nội bào (đơn vị mmol/L): NaCl 10, KCl 50, KF 60, EGTA 20, HEPES 10, pH = 7,2 (KOH). Tác dụng của hợp chất thử nghiệm được so sánh với các trị số đối xứng tiền thuốc (tức là không có mặt hợp chất thử nghiệm) và với các trị số được tạo ra bởi đối chứng dương E-4031, chất phong bế kênh hERG K+ chọn lọc (Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:195-215).

Sự tiếp xúc của các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm một cách ổn định với kênh hERG K^+ đối với hợp chất thử nghiệm có liên quan đến sự ức chế phụ thuộc nồng độ biên độ dòng dư qua trung gian hERG. Nồng độ (M) của hợp chất thử nghiệm mà đạt đến nồng độ ức chế bán tối đa (IC_{50}) được sử dụng để đánh giá liệu hợp chất thử nghiệm có tác dụng thực chất đối với dòng hERG K+ hay không. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế có hERG $IC_{50} \geq 5$ µM.

Mô hình chuột cống CFA *in vivo*

Các con chuột Sprague Dawley đực được sử dụng. Chứng tăng cảm đau cơ học được gây ra bằng cách tiêm 25µl tá dược Freund đầy đủ (Complete Freund's Adjuvant - CFA) vào bề mặt bàn chân của một chân sau. Chứng tăng cảm đau cơ học được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo ứng dụng áp suất (Ugo Basile, Gemonio, Italy). Ngắn gọn là, áp suất gia tăng một cách tuyến tính được áp dụng cho vùng ~ 50 mm2 của mặt bàn chân của chân sau cho đến khi có đáp ứng hành vi (sự rút chân) hoặc cho đến khi áp suất đạt đến 1000 gf. Áp suất tại đó đáp ứng hành vi diễn ra được ghi lại là "Ngưỡng rút chân" (PWT - Paw Withdrawal Threshold). Cả PWT đôi bên và PWT được tiêm CFA đều được xác định đối với mỗi con chuột, trong mỗi nhóm điều trị và tại mỗi thời điểm nghiên cứu. Thử nghiệm tăng cảm đau cơ học được thực hiện trước khi tiêm CFA, 22 giờ sau khi xử lý CFA (đường cơ sở tiền thuốc) và 2, 4 và 6 giờ sau khi dùng liều hợp chất. Các hợp chất được dùng 24 giờ sau khi tiêm CFA. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng PWT trung bình đối với mỗi nhóm điều trị và mỗi thời điểm. Dữ liệu được phân tích bằng cách thực hiện ANOVA hai chiều biện pháp lặp (thời gian x điều trị). Việc so sánh theo kế hoạch các trị số trung bình (mỗi trị số trung bình được so sánh với tá dược) được thực hiện bằng kiểm định hậu kiểm Dunnett, với điều kiện là tác dụng chính được phát hiện. Đối với trị số p nhỏ hơn 0,05, kết quả được cho là có ý nghĩa thống kê.

Các mô hình hiệu lực tiền lâm sàng *in vivo*, như mô hình chuột CFA *in vivo*, được sử dụng trong việc khám phá thuốc để đánh giá đáp ứng hiệu lực và chứng minh khoảng thời gian tác dụng mong muốn của các ứng viên thuốc mới. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế thể hiện hiệu lực *in vivo* trên chuột CFA trong phép đo 'ngưỡng rút chân 6 giờ sau khi dùng thuốc' khi được dùng liều qua đường miệng ở mức 3 mg/kg.

Bảng 5: Số liệu PWT trong mô hình chuột CFA *in vivo* đối với các hợp chất thử nghiệm

Ví dụ	IC_{50} thụ thể P2X3 người	Ngưỡng rút chân 6 giờ sau khi dùng tá dược	Liều, qua đường miệng	Ngưỡng rút chân 6 giờ sau khi dùng thuốc
11	8 nM	514 ± 34 gf	3 mg/kg	639 ± 48 gf (*)
48	14 nM	430 ± 22 gf	3 mg/kg	817 ± 69 gf (****)
185	4 nM	489 ± 22 gf	3 mg/kg	630 ± 81 (*)

348	7 nM	512 ± 15 gf	3 mg/kg	633 ± 59 gf (*)
333 (WO2009110985)	14 nM	426 ± 20 gf	3 mg/kg	565 ± 74 gf (ns)
333 (WO2009110985)	14 nM	452 ± 23 gf	3 mg/kg	549 ± 42 (ns)

* p<0,05, **** p< 0,0001, kiểm định hậu kiểm Dunnett, khác với nhóm tá dược, ns: không có ý nghĩa

Bảng 6: Số liệu PWT trên mô hình chuột CFA *in vivo* đối với Ví dụ 348 ở liều thấp hơn

Ví dụ	IC_{50} thụ thể P2X3 người	Ngưỡng rút chân 6 giờ sau khi dùng tá dược	Liều, qua đường miệng	Ngưỡng rút chân 6 giờ sau khi dùng thuốc
348	7 nM	512 ± 15 gf	3 mg/kg	633 ± 59 gf (*)
348	7 nM	512 ± 15 gf	1 mg/kg	601 ± 28 gf (**)
348	7 nM	512 ± 15 gf	0,3 mg/kg	599 ± 47 gf (*)

* p<0,05, ** p< 0,01, kiểm định hậu kiểm Dunnett, khác với nhóm tá dược, ns: không có ý nghĩa

Mô hình chuột nhắt CFA *in vivo*

Các con chuột C57BL/6 cái được sử dụng để đánh giá các tác dụng của các chất đối kháng thụ thể P2X3 đối với chứng tăng cảm đau cơ học gây ra bởi CFA. 30µL tá dược Freud đầy đủ (CFA, 1mg/ml) được tiêm vào bề mặt bàn chân của một chân sau. Chứng tăng cảm đau cơ học được đo bằng cách sử dụng các sợi von Frey. Ngắn gọn là, các sợi von Frey được sử dụng để kích thích chân sau của con chuột và đáp ứng hành vi được đo tùy thuộc vào sức bền của sợi von Frey được sử dụng. Sức bền của sợi này được biểu thị dưới đơn vị [g] và ngưỡng này được ghi lại khi thấy có đáp ứng của con vật. Cả

ngưỡng đáp ứng đôi bên và ngưỡng đáp ứng được tiêm CFA đều được xác định đối với mỗi con chuột và trong mỗi nhóm điều trị 72 giờ sau khi tiêm CFA. Việc dùng hợp chất được thực hiện qua đường miệng hai lần mỗi ngày, bắt đầu một giờ trước khi tiêm CFA. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng ngưỡng trung bình đối với mỗi nhóm điều trị. Dữ liệu được phân tích bằng cách thực hiện ANOVA một chiều trên các nhóm liều khác nhau. Việc so sánh theo kế hoạch các trị số trung bình (mỗi nhóm liều so với tá dược) được thực hiện bằng kiểm định hậu kiểm Dunnett, với điều kiện là tác dụng chính được phát hiện. Đối với trị số p nhỏ hơn 0,05, kết quả được cho là có ý nghĩa thống kê.

Ví dụ	Liều	Hiệu lực trên mô hình chuột nhắt CFA
Tá dược		0,179g ± 0,044
11	25 mg/kg, qua đường miệng	0,682g ± 0,122 (*)

* $p<0,05$ khác so với nhóm tá dược

Mô hình đau giao hợp ở chuột cống

Đau giao hợp được gây ra bằng cách phẫu thuật trên các con chuột Sprague Dawley cái bằng cách ghép tự thân trên các động mạch bụng các mẩu nhỏ sừng tử cung, các mẩu này phát triển thành các nang được tạo mạch. Đáp ứng vận nội tạng (visceromotor response - VMR) đối với sự căng phồng âm đạo được sử dụng trên các con vật tỉnh táo làm số đo khách quan của tính nhạy âm đạo.

Ngắn gọn là, các con vật ở thời kỳ động dục được phẫu thuật cấy với các sinh thiết của sừng tử cung trái (3 x 3 mm) xung quanh các động mạch treo tràng từng tầng xen nhau mà cung cấp cho ruột non (4 mẩu) và trên thành của ruột kết (2 mẩu). Để đo đáp ứng VMR, 2 điện cực dây phủ Teflon được khâu trong cơ chéo co ngoài của bụng, và được tạo đường hầm dưới da để đưa ra ngoài ở phía dưới cổ để tiếp cận trong tương lai. Vào ngày đánh giá VMR, quả bóng nhỏ được bôi trơn (chiều dài 1cm) được luồn vào ống giữa âm đạo. Ống thông đầu quả bóng được buộc chặt với đầu đuôi và được nối với dụng cụ kiểm soát thể tích / định thời gian (bơm truyền) để làm căng phồng bóng. Bóng âm đạo được bơm phồng đến các cường độ căng phồng tăng dần (số gia 0,05ml mỗi 20 giây) đến thể tích tối đa là 0,8ml. Các điện cực được nối với bộ khuếch đại (Animal Bio Amp, ADInstruments), và tín hiệu điện đồ cơ bụng được ghi lại sử dụng

hệ thu thập dữ liệu (PowerLab, ADInstruments) để phân tích ngoại tuyến bằng cách sử dụng phần mềm LabChart version 7, Số cơn co cơ bụng được đếm thủ công đối với mỗi bước căng phồng 0,1ml, là chỉ số của cơn đau âm đạo.

Hợp chất theo ví dụ 11 hoặc tá dược được dùng liều qua đường miệng, hai lần mỗi ngày (b.i.d.), trong 2 tuần liên tiếp, từ tuần 4 đến tuần 5 sau khi cấy các mẩu sừng tử cung. Hợp chất theo ví dụ 11 được dùng liều ở mức 15 mg/kg b.i.d., và tá dược (tween 80/0,5% carboxymetylxeluloza trong nước (5/95, thể tích/thể tích)), được dùng liều ở mức 5ml/kg b.i.d. Thử nghiệm VMR/căng phồng âm đạo sau đó được thực hiện 5 (có thuốc) và 6 (không có thuốc) tuần sau cấy, khi các con vật ở thời kỳ trước động dục.

Phân tích thống kê

Tất cả các dữ liệu được biểu thị dưới dạng trị số trung bình ± độ lệch chuẩn (standard deviation - s.d.), đối với số lượng (n) các con chuột được đo trên mỗi nhóm. Việc phân tích được thực hiện bằng cách chạy phần mềm GraphPad Prism 6,03, Hai (2) thông số được phân tích cho mỗi con vật: 1) số lượng tích tụ các cơn co bụng được tính và vẽ đồ thị theo thể tích căng phồng âm đạo; 2) diện tích dưới đường cong tương ứng (area under the curve - AUC) được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism version 6,03, Kiểm định Grubbs được thực hiện đối với các trị số AUC riêng rẽ để phát hiện các trị số nằm ngoài tiềm năng. Phân tích phương sai hai chiều biện pháp lặp (ANOVA) được sử dụng để phân tích số cơn co lũy tích (thể tích căng phồng x điều trị). Việc so sánh theo kế hoạch các trị số trung bình (thể tích khớp so với tá dược) được thực hiện bằng kiểm định hậu kiểm Bonferroni, với điều kiện là tác dụng chính được phát hiện. Kiểm định *t* Mann-Whitney phi tham số được sử dụng để so sánh các trị số trung bình AUC so với tá dược. Đối với trị số p nhỏ hơn 0,05, kết quả được xem như là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả

Ở các con vật được điều trị bằng tá dược (5ml/kg qua đường miệng, b.i.d.), số cơn co bụng lũy tích dưới dạng hàm số của thể tích căng phồng âm đạo, 5 và 6 tuần sau cấy các mẩu sừng tử cung, xác nhận sự tồn tại của chứng tăng cảm đau âm đạo. Các con vật được điều trị bằng hợp chất theo ví dụ 11 (15 mg/kg qua đường miệng, b.i.d. trong 2 tuần) thể hiện chứng tăng cảm đau âm đạo giảm so với các con vật được điều trị bằng tá dược. Thực vậy, thấy có sự giảm số lượng cơn co bụng lũy tích đáp ứng với thể tích

căng phồng phù hợp, kết hợp với sự giảm đáng kể AUC tương ứng (xem bảng dưới đây). Sự giảm chứng tăng cảm đau âm đạo này được thấy 5 tuần sau cấy ($p<0,05$), trong khi các con vật vẫn được điều trị bằng thuốc, và 6 tuần sau đó ($p<0,01$), trong khi các con vật được điều trị không bằng thuốc.

	Nhóm điều trị	
Thời gian sau cấy	Tá dược (5ml/kg qua đường miệng, b.i.d. trong 2 tuần)	Hợp chất theo ví dụ 11 (15 mg/kg qua đường miệng, b.i.d. trong 2 tuần)
5 tuần	4,56 ± 3,20 (14)	2,08 ± 1,63* (14)
6 tuần	3,83 ± 2,54 (15)	1,64 ± 1,53** (17)

Tác dụng của hợp chất theo ví dụ 11 đối với các diện tích dưới đường cong (AUC, đồ thị số cơ co bụng lũy tích riêng rẽ theo thể tích căng phồng âm đạo) 5 và 6 tuần sau cấy các mẩu sừng âm đạo. Dữ liệu biểu thị trị số trung bình ± s.d. (n trong mỗi nhóm). * $p<0,05$, ** $p< 0,01$ khác so với nhóm tá dược.

Dược động học *in vivo* ở chuột cống, chó và khỉ

Đối với các thử nghiệm dược động học *in vivo,* các hợp chất thử nghiệm được cho chuột Wistar đực, chó Beagle hoặc khỉ Cynomolgus dùng trong tĩnh mạch ở liều 0,3 đến 1mg/kg và dùng trong dạ dày ở liều 0, 5 đến 10mg/kg được phối chế dưới dạng dung dịch sử dụng các chất làm hòa tan như PEG400 với lượng dung nạp tốt.

Ở chuột, việc dùng cassette lên tới 3 hợp chất cùng nhau với liều lượng thấp cũng được thực hiện.

Đối với dược động học sau khi dùng trong tĩnh mạch, các hợp chất thử nghiệm được dùng cho chuột đực dưới dạng liều bolus trong tĩnh mạch và dùng cho chó và khỉ dưới dạng truyền trong thời gian ngắn (15 phút). Các mẫu máu được lấy, ví dụ, ở thời điểm 2 phút, 8 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều từ tĩnh mạch cảnh (chuột) hoặc tĩnh mạch hiển (chó, khỉ). Đối với dược động học sau khi dùng trong dạ dày, các hợp chất thử nghiệm được dùng trong dạ dày cho chuột, chó và khỉ nhịn ăn. Các mẫu máu được lấy, ví dụ, ở thời điểm 5 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều. Máu

được đưa vào các ống Lithi-Heparin (Monovetten® , Sarstedt) và ly tâm trong 15 phút ở tốc độ 3000 vòng/phút. Phân ước 100µL của dịch nổi (huyết tương) được lấy và làm kết tủa bằng cách bổ sung 400µL axetonitril lạnh và làm đông lạnh ở -20°C qua đêm. Sau đó các mẫu được làm rã đông và ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút, 4°C trong 20 phút. Các phân ước dịch nổi được lấy ra để kiểm tra phân tích bằng cách sử dụng hệ thống HPLC Agilent 1200 với sự dò LCMS/MS. Các thông số dược động học được tính bằng phương pháp phân tích không gián cách sử dụng phần mềm tính toán dược động học (ví dụ, Phoenix WinNonlin®, Certara USA, Inc.).

Các thông số dược động học thu được từ các biên dạng nồng độ-thời gian sau khi dùng trong tĩnh mạch: CLhuyết tương (đơn vị L/kg/giờ): Mức thanh thải huyết tương toàn bộ của hợp chất thử nghiệm được tính bằng liều lượng (đơn vị là µg/kg) chia cho diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ thời điểm t=0 giờ đến vô cùng (được ngoại suy) (AUCvô cùng với đơn vị µg*giờ/L); CLmáu: Mức thanh thải máu toàn bộ của hợp chất thử nghiệm: CLhuyết tương*Cp/Cb (đơn vị L/kg/giờ) với Cp/Cb là tỷ số nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương và trong máu. Các thông số dược động học được lấy trực tiếp hoặc được tính từ biên dạng nồng độ thời gian sau khi dùng trong dạ dày (i.g.): Cmax: Nồng độ huyết tương tối đa (được lấy trực tiếp từ biên dạng, đơn vị mg/L); Cmaxnorm: Cmax chia cho liều lượng được dùng (đơn vị kg/L); Tmax: Thời điểm tại đó thấy được Cmax (đơn vị giờ). Các thông số được tính từ cả hai biên dạng nồng độ-thời gian trong tĩnh mạch và trong dạ dày: AUCnorm: Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ t=0 giờ đến vô cùng (ngoại suy) chia cho liều lượng được dùng (đơn vị kg*giờ/L); AUC(0-tcuối cùng)norm: Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ thời điểm t=0 giờ đến thời điểm cuối cùng mà nồng độ huyết tương có thể được đo, chia cho liều lượng được dùng (đơn vị kg*giờ/L); t1/2: thời gian bán thải cuối cùng (đơn vị giờ); F: sinh khả dụng qua đường miệng: AUCnorm sau khi dùng trong dạ dày chia cho AUCnorm sau khi dùng trong tĩnh mạch (đơn vị %).

Dược động học mô tả mối quan hệ giữa liều lượng và nồng độ thuốc không giới hạn ở vị trí tác dụng, và thời gian nồng độ thuốc trong cơ thể. Sự bố trí thuốc là thuật ngữ rộng bao gồm tất cả các quy trình mà qua đó cơ thể xử lý các hóa chất ngoại lai (bao gồm thuốc). Các quy trình này là hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ (ADME).

Thời gian bán thải cuối cùng (t1/2) sau khi dùng liều qua đường miệng và trong tĩnh mạch và sinh khả dụng (bioavailability - BA) là các tính chất dược động học quan trọng của thuốc. Các ví dụ được ưu tiên của sáng chế thể hiện thời gian bán thải ≥ 6 giờ và sinh khả dụng ≥ 50% ở chó. Các ví dụ được ưu tiên hơn của sáng chế có thời gian bán thải ≥ 7 giờ và sinh khả dụng ≥ 70% ở chó.

Bảng 7: Các tính chất dược động học của các hợp chất thử nghiệm trên chó

Ví dụ	Liều, qua đường miệng	Liều, trong tĩnh mạch	t1/2 trên chó, qua đường miệng [giờ]	t1/2 trên chó, trong tĩnh mạch [giờ]	Sinh khả dụng (BA) trên chó [%]
11	1 mg/kg	0,5 mg/kg	12	8,8	70
348	1 mg/kg	0,5 mg/kg	9,4	11	74

Bàng quang tăng hoạt do cảm ứng xyclophosphamit (chuột cống)/ viêm bàng quang do cảm ứng xyclophosphamit (chuột cống)

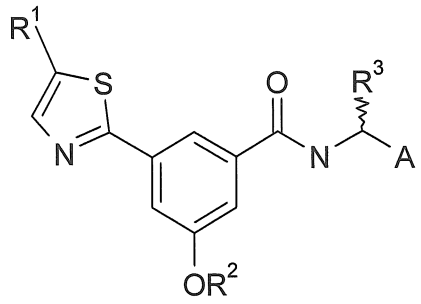
Mục đích của thử nghiệm này là để kiểm định hiệu lực đối với các chất đối kháng thụ thể P2X3 ở chứng bàng quang tăng hoạt cũng như bệnh viêm bàng quang trên các con chuột được xử lý bằng xyclophosphamit.

Việc thiết lập thử nghiệm được phỏng theo phương thức đã được mô tả (Lecci A et *al*, *Br J Pharmacol* **130**: 331-38, 2000).

Ngắn gọn là, các con chuột Sprague Daley cái (~ 200g) được nhốt trong điều kiện bình thường đối với các con chuột thí nghiệm trong chu kỳ sáng: tối 12:12 giờ. Hợp chất thử nghiệm được dùng bằng ống thông qua đường miệng (30mg/kg) một giờ trước khi dùng xyclophosphamit (100mg/kg) bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. 1,5 giờ sau khi dùng xyclophosphamit, mỗi con chuột được chuyển sang lồng chuyển hóa và tần suất bài tiết được ghi lại trong 15 giờ tiếp theo. Sự tiểu tiện/giờ được ghi lại và AUC trong pha ổn định của sự tiểu tiện (4-10 giờ sau khi chuyển sang các lồng chuyển hóa) được tính đối với mỗi con chuột bằng chương trình phần mềm GraphPad Prism 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó :

R^1 là C_1-C_4-alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau;

R^2 là $-C_2$-C_6-alkynyl, $-C_2$-C_6-alkyl-OR^4, $-(CH_2)_q$-(C_3-C_7-xycloalkyl), $-(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(=O), $S(=O)_2$, và N, $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, S(=O), $S(=O)_2$, và N, hoặc $-(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N,

trong đó $-(CH_2)_q$-(C3-C7-xycloalkyl), $-(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, tại nguyên tử cacbon vòng bất kỳ và được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$, $COOR^5$, và oxo (=O),

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ, nếu có mặt trong $-(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) này, độc lập được thế bằng R^c,

trong đó $-(CH_2)_q$-(heterobixycloalkyl có 6 đến 12 cạnh) và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) này được gắn vào phần còn lại của phân tử qua một nguyên tử cacbon bất kỳ, nếu có mặt, nguyên tử nitơ, và

trong đó $-(CH_2)_q$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế giống hoặc khác nhau, và được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4-alkyl, được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, nguyên tử halogen, $-NR^aR^b$ và $-COOR^5$;

R^3 là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau;

R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

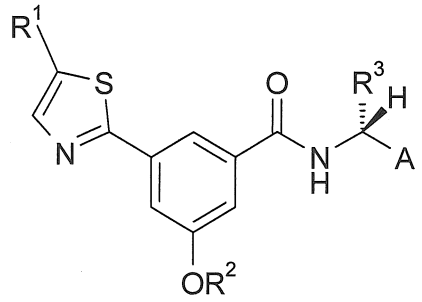
R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^c là hydro, C_1-C_4-alkyl, được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen giống hoặc khác nhau, $-C(O)O$-C_1-C_4-alkyl, hoặc $-C(O)$-C_1-C_4-alkyl;

A là heteroaryl có 6 cạnh với một hoặc hai nguyên tử nitơ và được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế giống hoặc khác nhau, và được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, C_1-C_2-alkyl được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử flo, và C_1-C_2-alkoxy được thế tùy ý bằng từ 1 đến 5 nguyên tử flo; và

q là số nguyên bằng 0.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia).

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là metyl hoặc etyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^3 là C_1-C_4-alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^3 là metyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^2 là $–C_2$-C_3-alkyl-OR^4, $–C_3$-C_4-xycloalkyl, $–(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), hoặc $–C_2$-C_4-alkynyl,

trong đó $-C_3$-C_4-xycloalkyl và $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống hoặc khác nhau, ở nguyên tử cacbon trên vòng bất kỳ, và

trong đó nguyên tử nitơ trên vòng bất kỳ, nếu có mặt trong nhóm $–(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) này độc lập được thế bằng R^c; và

q là số nguyên bằng 0.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^2 là $-C_2$-C_3-alkyl-OR^4,$-C_3$-C_4-xycloalkyl không được thế, $-(CH_2)_q$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) không được thế, hoặc $-C_2$-C_4-alkynyl; và

q là số nguyên bằng 0.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridinyl, hoặc pyrazinyl được thế tùy ý.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó:

A pyrimidinyl hoặc pyridazinyl được thế tùy ý.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó:

A là CF_3-pyrimidinyl hoặc 2-CF_3-pyrimidin-5-yl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuran-3-yl, prop-2-yn-1-yl, but-2-yn-1-yl, oxetan-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl, metoxyetyl, piperidin-4-yl,.pyrrolidin-3-yl hoặc azetidin-3-yl, mỗi trong số các gốc này tùy ý được thế.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó:

R^2 là tetrahydrofuran-3-yl không được thế hoặc oxetan-3-yl không được thế.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^2 là 3-hydroxybutan-2-yl, (2R,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, (2S,3S)-3-hydroxy-butan-2-yl, (2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl, hoặc (2R,3S)-3-hydroxy-butan-2-yl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)-pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-etyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-(oxetan-3-yloxy)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit; hoặc

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit; hoặc

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là:

3-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-5-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

Chất đồng phân trans 2: 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân trans 1: 3-{[3-hydroxybutan-2-yl]oxy}-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 1: 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 2: 3-[(-3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridazin-3-yl]etyl}benzamit;

Chất đồng phân cis 1: 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit; hoặc

Chất đồng phân cis 2: 3-[(3-hydroxybutan-2-yl)oxy]-5-(5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R)-1-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]etyl}benzamit.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.