(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) **1-0035289**

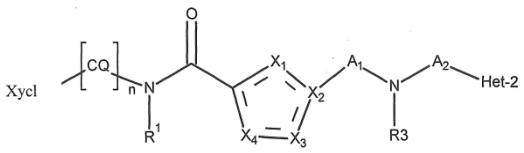
(51)[8] **C07D 413/14**; C07D 471/04; A61K 31/4355; A61K 31/437; A61K 31/4375; A61K 31/4439; A61K 31/444; A61K 31/4985; A61K 31/501; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61K 31/55; A61P 25/00; A61P 3/12; A61P 7/00; C07D 417/12; C07D 417/14; A61K 31/4184; A61K 31/427

(13) **B**

(21) 1-2018-01513 (22) 21/10/2016
(86) PCT/EP2016/075306 21/10/2016 (87) WO 2017/068090 27/04/2017
(30) 15191179.9 23/10/2015 EP; 15191176.5 23/10/2015 EP
(45) 25/04/2023 421 (43) 26/11/2018 368A
(73) VIFOR (INTERNATIONAL) AG (CH)
Rechenstraβe 37, 9001 St. Gallen, Switzerland
(72) DÜRRENBERGER, Franz (CH); BURGERT, Michael (DE); BURCKHARDT, Susanna (AT); BUHR, Wilm (DE); KALOGERAKIS, Aris (GR); REIM, Stefan (DE); MANOLOVA, Vania (CH); BOYCE, Susan (GB); YARNOLD, Christopher John (GB); PENA, Paula (PT); SHEPHERD, Jon (GB); LECCI, Cristina (IT); JARJES-PIKE, Richard (GB); SCOTT, John (GB).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

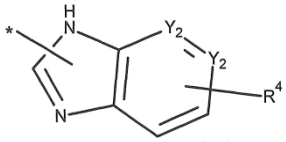
(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ FEROPORTIN VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



(A-I)

với Het-2 là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế có công thức:



dược phẩm chứa nó và dược phẩm này dùng làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế feroportin, cụ thể hơn là dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin hoặc rối loạn chuyển hóa sắt, như cụ thể trạng thái quá tải sắt như cụ thể bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (A-I), dược phẩm chứa hợp chất này và dược phẩm này dùng làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế feroportin, cụ thể hơn là dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin hoặc rối loạn chuyển hóa sắt, cụ thể như trạng thái quá tải sắt cụ thể như bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sắt là nguyên tố vi lượng thiết yếu đối với hầu hết các sinh vật và liên quan cụ thể đến sự phát triển và sự tạo thành máu. Sự cân bằng của quá trình chuyển hóa sắt trong trường hợp này chủ yếu được điều chỉnh bởi mức độ phục hồi sắt từ hemoglobin của các hồng cầu lão hóa và sự hấp thụ của sắt từ chế độ ăn uống trong tá tràng. Sắt giải phóng được hấp thụ qua ruột, cụ thể thông qua các hệ thống vận chuyển cụ thể (DMT-1, feroportin), được chuyển vào vòng tuần hoàn máu và theo đó chuyển đến các mô và cơ quan thích hợp (transferin, thụ thể transferin).

Trong cơ thể người, nguyên tố sắt rất quan trọng, không kể đến sự vận chuyển oxy, sự hấp thụ oxy, các chức năng tế bào như chức năng vận chuyển electron ty thể, chức năng nhận thức, v.v. và cuối cùng là sự trao đổi toàn bộ năng lượng.

Trung bình, cơ thể con người chứa từ 4 đến 5 g sắt, nó có trong các enzym, trong hemoglobin và myoglobin, cũng như ở nơi lưu trữ hoặc chứa sắt ở dạng feritin và hemosiderin. Khoảng một nửa lượng sắt này, khoảng 2 g, có mặt như sắt heme, liên kết với hemoglobin của hồng cầu. Vì những hồng cầu này chỉ có tuổi thọ giới hạn (75-150 ngày), nên các tế bào mới phải được tạo thành liên tục và các tế bào cũ bị thoái hoá (hơn 2 triệu hồng cầu được tạo ra mỗi giây). Khả năng tái sinh cao này đạt được nhờ các đại thực bào thực bào các hồng cầu lão hóa, phân giải chúng và do đó tái tạo sắt do đó thu được sắt cho quá trình trao đổi sắt. Phần lớn sắt cần thiết cho quá trình tạo hồng cầu, khoảng 25 mg mỗi ngày, được tạo ra theo cách này.

Yêu cầu về sắt hàng ngày của một người trưởng thành nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 mg mỗi ngày, trẻ sơ sinh và phụ nữ trong thời kỳ mang thai cần từ 2 đến

5 mg sắt mỗi ngày. Sự mất sắt hàng ngày, ví dụ, tróc da và tế bào biểu mô, là thấp. Ví dụ, sự mất sắt tăng lên xảy ra trong thời kỳ xuất huyết kinh nguyệt ở phụ nữ. Nói chung, mất máu có thể làm giảm đáng kể lượng sắt vì khoảng 1 mg sắt bị mất trong mỗi 2 ml máu. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, bình thường hàng ngày việc mất khoảng 1 mg sắt thường được thay thế nhờ sự hấp thụ thức ăn hàng ngày, do đó làm cân bằng lượng sắt yêu cầu hàng ngày đến mức thích hợp.

Lượng sắt được điều chỉnh bởi sự hấp thụ, với tỷ lệ hấp thụ của sắt có trong thực phẩm nằm trong khoảng từ 6 đến 12%, và lên đến 25% trong trường hợp thiếu sắt. Tỷ lệ hấp thụ được điều chỉnh bởi sinh vật tùy thuộc vào nhu cầu sắt và kích thước của kho dự trữ sắt. Trong quá trình này, sinh vật là con người sử dụng cả ion sắt hóa trị hai cũng như ion sắt hóa trị ba. Thông thường, hợp chất sắt (III) được hòa tan trong dạ dày ở giá trị độ pH axit đủ và do đó có sẵn để hấp thụ. Sự hấp thụ của sắt được thực hiện trong ruột non phía trên bằng các tế bào niêm mạc. Trong quá trình này, sắt không heme hóa trị ba đầu tiên được khử trong màng tế bào ruột thành Fe (II) để hấp thụ, ví dụ bằng enzym sắt (III) reductaza (xytocrom b tá tràng liên kết với màng), sau đó có thể được vận chuyển vào tế bào ruột bằng protein vận chuyển DMT1 (chất vận chuyển kim loại hóa trị hai 1). Ngược lại, sắt heme đi vào các tế bào ruột qua màng tế bào mà không có bất kỳ thay đổi nào. Trong các tế bào ruột, sắt được lưu trữ trong feritin như là kho dự trữ sắt, hoặc được giải phóng vào máu bởi protein vận chuyển feroportin. Hepcidin đóng vai trò trung tâm trong quá trình này vì nó là yếu tố điều tiết thiết yếu của việc hấp thụ sắt. Sắt hóa trị hai được vận chuyển vào trong máu bằng feroportin được chuyển hóa thành sắt hóa trị ba bằng oxidaza (ceruloplasmin, hephaestin) (xem ví dụ "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism" . M.W. Hentze, Cell 117,2004,285-297).

Sinh vật có vú không thể loại bỏ sắt chủ động. Quá trình chuyển hóa sắt về cơ bản được kiểm soát bởi hepcidin thông qua sự giải phóng sắt vào tế bào từ các đại thực bào, các tế bào gan và các tế bào ruột.

Hepcidin là hocmon peptit được tạo ra trong gan. Dạng hoạt động chủ yếu có 25 axit amin (xem ví dụ: “Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammatory”. T. Ganz, Blood, 102, 2003, 783-8), mặc dù

hai dạng được rút ngắn ở đầu amino, hepcidin-22 và hepcidin-20, được phát hiện. Hepcidin hoạt động trên sự hấp thụ của sắt thông qua ruột và thông qua nhau thai và dựa trên việc giải phóng sắt từ hệ thống lưới nội mô. Trong cơ thể, hepcidin được tổng hợp trong gan từ những gì được biết là pro-hepcidin, pro-hepcidin được mã hoá bởi gen được biết là gen HAMP. Sự tạo thành hepcidin được điều chỉnh tương quan trực tiếp với lượng sắt ở sinh vật, nghĩa là nếu sinh vật được cung cấp đầy đủ sắt và oxy, thì sẽ có nhiều hepcidin được tạo ra nếu lượng sắt và oxy thấp hoặc trong trường hợp quá trình tạo hồng cầu tăng thì ít hepcidin được tạo ra. Trong các tế bào niêm mạc ruột non và trong các đại thực bào hepcidin liên kết với protein vận chuyển feroportin, thường vận chuyển sắt tuần hoàn về mặt thực bào từ bên trong tế bào vào trong máu.

Protein vận chuyển feroportin là protein xuyên màng bao gồm 571 axit amin được tạo ra trong gan, lá lách, thận, tim, ruột và nhau thai. Cụ thể, feroportin được định vị trong màng bên của các tế bào biểu mô ruột. Feroportin được liên kết theo cách này do đó hoạt động để hấp thụ sắt vào máu. Trong trường hợp này, có thể nhất là feroportin vận chuyển sắt dưới dạng Fe^{2+}. Nếu hepcidin liên kết với feroportin, thì feroportin được vận chuyển vào bên trong tế bào, nơi xảy ra đứt gãy để giải phóng sắt tuần hoàn về mặt thực bào từ tế bào sau đó hầu như bị phong bế hoàn toàn. Nếu feroportin bị bất hoạt, ví dụ như bởi hepcidin, sao cho không thể chuyển sắt đi mà được dự trữ trong các tế bào niêm mạc, thì sắt được lưu trữ sẽ mất đi khi tế bào chuyển đi tự nhiên qua các công cụ. Do đó, sự hấp thụ sắt trong ruột giảm, khi feroportin bị bất hoạt hoặc ức chế, ví dụ như bởi hepcidin. Ngoài ra, feroportin được định vị rõ ràng trong hệ thống lưới nội mô (reticuloendothelial system - RES), các đại thực bào cũng thuộc hệ thống này. Hepcidin đóng vai trò quan trọng ở đây khi mà quá trình chuyển hóa sắt bị khiếm khuyết do viêm mạn tính. Trong trường hợp viêm, cụ thể, interleukin-6 tăng, khởi đầu là tăng lượng hepcidin. Kết quả là, nhiều hepcidin liên kết với feroportin của các đại thực bào, do đó phong bế sự giải phóng sắt dự trữ, mà cuối cùng dẫn đến thiếu máu do viêm (ACD hoặc AI).

Mặt khác, nếu lượng sắt trong huyết thanh giảm, thì sự sản xuất hepcidin trong tế bào gan của gan sẽ giảm xuống sao cho ít hepcidin được giải phóng và theo đó ít feroportin được hoạt hóa, cho phép vận chuyển lượng sắt lớn hơn vào trong huyết thanh.

Từ đó trở nên rõ ràng rằng hệ thống hepcidin-feroportin trực tiếp điều hòa quá trình chuyển hóa sắt và rối loạn của cơ chế điều hòa hepcidin do đó có tác động trực tiếp đối với quá trình chuyển hóa sắt ở sinh vật. Về nguyên tắc, cơ chế điều hòa hepcidin-feroportin hoạt động thông qua hai nguyên tắc trái ngược:

Một mặt, sự gia tăng của hepcidin dẫn đến sự bất hoạt của feroportin, do đó phong bế sự giải phóng sắt được lưu trữ từ tế bào vào huyết thanh, do đó làm giảm lượng sắt trong huyết thanh. Trong các trường hợp bệnh lý, lượng sắt trong huyết thanh giảm dẫn đến làm giảm lượng hemoglobin, sự sản xuất hồng cầu giảm và do đó gây thiếu máu do thiếu sắt.

Mặt khác, sự giảm hepcidin làm tăng feroportin có hoạt tính, do đó cho phép tăng cường giải phóng sắt được lưu trữ và sự hấp thụ sắt tăng lên ví dụ từ thức ăn, do đó làm tăng lượng sắt trong huyết thanh. Trong các trường hợp bệnh lý, lượng sắt tăng dẫn tới sự quá tải sắt.

Trạng thái và bệnh quá tải sắt được đặc trưng bởi lượng sắt dư. Trong đó, các vấn đề phát sinh từ lượng sắt trong huyết thanh dư dẫn đến sắt liên kết không phải transferin (non-transferrin bound iron - NTBI). NTBI nhanh chóng bị các cơ quan hấp thụ không đặc hiệu, dẫn đến tích tụ sắt trong mô và các cơ quan. Sự quá tải sắt gây ra nhiều bệnh và các tình trạng bệnh lý không mong muốn, bao gồm cả sự phá hủy tim, gan và nội tiết. Hơn nữa, sự tích tụ sắt trong não được quan sát thấy ở bệnh nhân mắc bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson. Một khía cạnh bất lợi đặc biệt của sắt tự do dư thừa là sự tạo thành của các gốc tự do không mong muốn được đề cập. Cụ thể, các ion sắt (II) xúc tác sự tạo thành (không kể đến các phản ứng khác thông qua phản ứng Fenton) của gốc tự do oxy hóa (reactive oxygen species - ROS). ROS gây phá hủy ADN, lipit, protein và hydrat cacbon có tác dụng sâu rộng trong tế bào, mô và các cơ quan. Sự tạo thành ROS được biết rõ và được mô tả trong tài liệu gây nên hiện tượng gọi là mất cân bằng oxy hóa.

Một phương pháp hiện tại đã được thiết lập để điều trị sự quá tải sắt dựa trên khái niệm để làm giảm lượng sắt trong huyết thanh bằng cách loại bỏ sắt tăng ra khỏi cơ thể. Phương pháp điều trị này đã biết từ rất lâu và vẫn thường được biết đến và mặt khác người khỏe mạnh được trích máu thường xuyên theo lịch (trích máu). Khi được chẩn đoán lần đầu tiên, việc trích máu thường theo lịch khá thường xuyên, ví dụ mỗi

tuần một lần, cho đến khi lượng sắt được đưa về phạm vi bình thường, sau đó việc trích máu được làm theo lịch trình mỗi tháng một lần hoặc mỗi ba tháng tuỳ theo tỷ lệ tải lượng sắt của bệnh nhân.

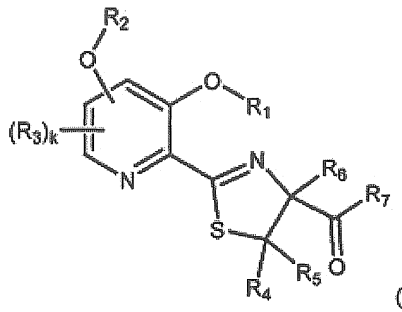
Đối với các bệnh nhân không thể chịu được việc lấy máu thường xuyên, chất tạo chelat sẵn có để sử dụng. Ví dụ, deferoxamin (cũng đã biết là desferioxamin B, N'-{5-[axetyl(hydroxy)amino]pentyl}-N-[5-({4-[(5-aminopentyl)(hydroxy)amino]-4-oxobutanoyl} amino)pentyl]-N-hydroxysuxinamit hoặc Desferal®), là đại thực bào chứa sắt của vi khuẩn, là loại thuốc được thiết kế được sử dụng trong liệu pháp chelat hóa. Deferoxamin liên kết sắt trong dòng máu là chất tạo chelat và tăng cường sự thải của nó qua nước tiểu và phân. Việc điều trị điển hình sự quá tải sắt mạn tính yêu cầu tiêm dưới da trong thời gian 8-12 giờ mỗi ngày. Các chế phẩm tiêm ngoài đường tiêu hóa của muối desferioxamin-B được mô tả ví dụ trong WO 1998/25887.

Hai loại thuốc mới được cấp phép sử dụng cho bệnh nhân được truyền máu thường xuyên để điều trị bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, dẫn đến sự phát triển trạng thái quá tải sắt là deferasirox và deferipron.

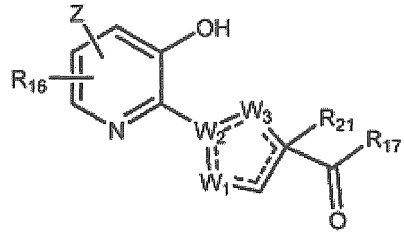
Deferasirox (Exjade®, axit 4-(3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic), được mô tả ví dụ trong WO 1997/49395 và deferipron (Ferriprox®, 3-hydroxy-1,2-dimetylpyridin-4(1H)-on) hoạt động tương tự như chất tạo chelat sắt, do đó thích hợp làm thuốc cho liệu pháp chelat hóa sắt.

Các hợp chất khác hoạt động như chất tạo chelat sắt để sử dụng trong điều trị trạng thái quá tải sắt được mô tả. Ví dụ, WO 2013/142258 đề cập đến các hạt được bao nang chứa dietylentriaminpentaaxetat (DTPA) và muối kẽm. WO 2003/041709 đề cập đến 4-hydroxy-2-alkylquniolin chẳng hạn như 4-hydroxy-2-nonylquniolin là chất tạo chelat sắt. WO 1998/09626 đề cập đến chất tạo chelat để điều trị trạng thái quá tải sắt trên cơ sở các chế phẩm chứa dithiocarbamat.

WO 2015/077655 đề cập đến dẫn xuất desferithioxin có công thức (A) hoặc (J):



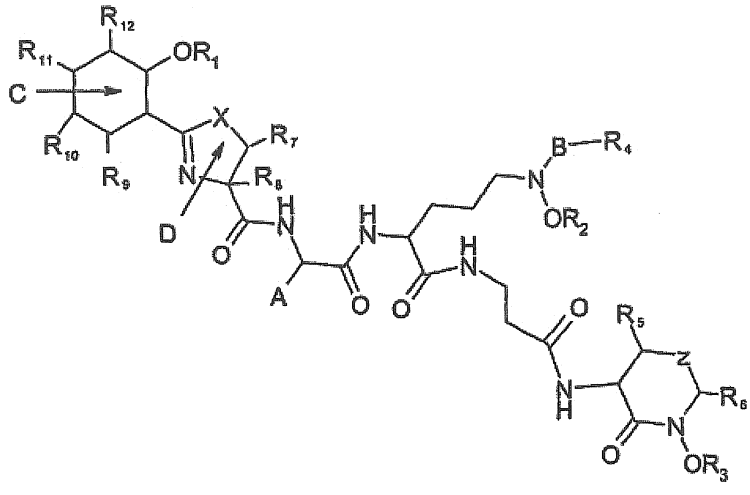
(A),



(J),

để sử dụng trong điều trị bệnh quá tải sắt. Theo WO 2015/077655, dẫn xuất desferithioxin này được phát hiện để hoạt động làm chất tạo chelat sắt.

WO 2005/051411 đề cập đến kháng sinh hoặc chất chống nấm mới trên cơ sở oxachelin và dẫn xuất của nó có công thức:



mà được mô tả để hoạt động như chất tạo chelat sắt và được sử dụng trong điều trị bệnh quá tải sắt.

Nhược điểm trong quá trình điều trị bệnh quá tải sắt bằng liệu pháp chelat hóa là việc loại bỏ sắt được chelat hóa khỏi cơ thể khi sự quá tải sắt xảy ra thay vì ngăn ngừa sự xuất hiện của rối loạn. Hơn nữa, các thuốc được thiết lập cho liệu pháp chelat hóa sắt đã biết là thể hiện tiềm năng gây độc.

Các phương pháp tiếp cận hiện đại ngày càng có thể được mong đợi để thay thế phương pháp này, đặc biệt khi sự hiểu biết về các cơ chế cơ bản ngày càng tăng và sự phát triển của các phương pháp điều trị thích hợp trên cơ sở các kiến thức này. Chất chủ vận hoặc hợp chất hepcidin có tác dụng ức chế hoặc hỗ trợ đối với con đường

điều hòa sinh hóa trong quá trình chuyển hóa sắt đã biết cơ bản từ phần tình trạng kỹ thuật.

Sự quá tải sắt có thể xảy ra, ví dụ, nếu sự biểu hiện hepcidin bị ngăn chặn, ví dụ do khiếm khuyết di truyền, như bệnh nhiễm sắc tố sắt mô là bệnh quá tải sắt đã biết. Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô là bệnh quá tải sắt gây ra bởi sự đột biến gen mà kiểm soát sự tổng hợp hepcidin hoặc trong chính gen hepcidin. Lượng hepcidin thấp hoặc không có ở bệnh nhân dẫn đến lượng feroportin hoạt động được tăng cường, cho phép hấp thụ sắt trong thức ăn tăng, dẫn đến sự quá tải sắt nghiêm trọng, gây ra sự phá hủy tim, gan và nội tiết. Peptit bắt chước hepcidin, nghĩa là peptit mà liên kết và bất hoạt tương tự feroportin, được thể hiện để đảo ngược một cách hiệu quả sự tích lũy sắt trong mô ở chuột nhắt bất hoạt hepcidin, mô hình bệnh nhiễm sắc tố sắt mô typ 2 (con non). (Ramos et al., Blood 2012).

Ở bệnh thiếu máu Địa Trung Hải beta do quá tải sắt đã biết, đột biến trong gen beta globin gây ra sự giảm sản xuất hemoglobin và quá trình tạo hồng cầu không hiệu quả, không có khả năng sản xuất đủ số lượng tế bào hồng cầu do sự phá hủy và sự chết các tế bào hồng cầu phát triển trong tủy xương. Điều này làm tăng sự điều hòa tốc độ của quá trình tạo hồng cầu và sự giảm lượng hepcidin để tạo ra nhiều sắt hơn có sẵn cho hoạt động tăng tạo hồng cầu. Phản ứng không thích hợp này dẫn đến quá tải sắt do lượng hepcidin giảm, dẫn đến tăng lượng feroportin có hoạt tính, cho phép tăng sự hấp thụ sắt trong thức ăn, như được mô tả ở trên. Các tế bào hồng cầu ở bệnh thiếu máu Địa Trung Hải có thời gian bán hủy ngắn bởi vì tính độc của tỷ lệ giữa tiểu đơn vị hemoglobin alpha và beta mất cân đối. Ngoài ra, trong điều trị bệnh thiếu máu Địa Trung Hải beta, việc sử dụng peptit bắt chước hepcidin được mô tả, cơ sở điều trị dựa trên sự tăng hoạt tính hepcidin dẫn đến sự hạn chế sắt và giảm sự phá hủy do sắt trong các tế bào hồng cầu. Việc dùng peptit bắt chước hepcidin cho chuột nhắt th3/+, mô hình bệnh thiếu máu Địa Trung Hải beta không do truyền máu dẫn đến giảm sự tạo hồng cầu không hiệu quả, thời gian sống của các tế bào hồng cầu tăng và cải thiện thiếu máu. Trong mô hình này, việc ngăn ngừa sự quá tải sắt do sự giảm hấp thụ sắt trở lại từ thức ăn là lợi ích bổ sung của liệu pháp bắt chước hepcidin (Gardenghi et al, 2010; Casu et al 2013).

Các phương pháp tiếp cận điều trị được mô tả dựa trên sự tham gia trực tiếp vào con đường chuyển hóa sắt bị rối loạn bằng hoạt động trực tiếp nhờ hepcidin điều hòa thứ cấp bằng cách tạo ra chất chủ vận bắt chước hepcidin hoặc chất chủ vận hepcidin, nghĩa là hoạt động trong sự cảm ứng loại hepcidin thay thế hoặc cung cấp. Phương pháp tiếp cận này dựa trên cơ sở điều trị để điều trị sự quá tải sắt, nghĩa là lượng sắt trong huyết thanh dư, bằng cách ức chế feroportin, nhờ cơ chế bất hoạt hepcidin, do đó phong bế sự hấp thụ sắt dư.

Bệnh liên quan đến sự quá tải sắt đã biết là bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả như hội chứng loạn sản tủy (cũng đã biết là MDS hoặc rối loạn sinh tủy), bệnh tăng hồng cầu vô căn, v.v.

Hơn nữa, các đột biến ở gen liên quan đến cảm nhận dự trữ sắt toàn thân, như hepcidin (Hamp1), protein bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (HFE), hemojuvelin (HJV) và thụ thể transferin 2 (TFR2) gây ra sự quá tải sắt ở chuột nhắt và đàn ông. Theo đó, bệnh liên quan đến HFE và các đột biến gen, bệnh liên quan đến tan huyết mạn tính, bệnh tế bào hình liềm, rối loạn màng tế bào hồng cầu, cũng như thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydroaza (thiếu hụt G6PD), loạn chuyển hóa pocphirin tạo hồng cầu và mất điều hòa Friedrich có thể được mô tả. Hơn nữa, nhóm phụ của bệnh quá tải sắt bao gồm sự quá tải sắt do truyền, ngộ độc sắt, nhiễm hemosiderin trong phổi, loãng xương, kháng insulin, bệnh quá tải sắt châu Phi, bệnh Hallervordan Spatz, tăng feritin trong máu, thiếu hụt ceruloplasmin, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô sơ sinh và rối loạn tế bào hồng cầu bao gồm bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh thiếu máu Địa Trung Hải alpha, bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh tế bào hình liềm và hội chứng loạn sản tủy được bao gồm.

Bệnh và/hoặc rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh liên quan đến lượng sắt tăng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh có lượng sắt tăng, bao gồm mất điều hòa, mất điều hòa Friedrich, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi, đục thủy tinh thể liên quan đến tuổi, bệnh võng mạc liên quan đến tuổi và bệnh thoái hóa thần kinh, theo đó bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, thoái hóa thần kinh liên quan dến pantothenat kinaza, hội chứng chân không yên và bệnh Huntington,

Hepcidin là một peptit bảo vệ vật chủ, thể hiện thành phần của hệ thống miễn dịch bẩm sinh đáp ứng với các sinh vật xâm nhập.

Được mô tả rằng nhiều vi khuẩn phụ thuộc rất nhiều vào nguồn cung cấp sắt từ vật chủ (được gọi là sinh vật ưa sắt) và có cơ chế bắt giữ sắt tiến hóa từ các mô cục bộ. Khả năng để hạn chế lượng sắt có sẵn đối với các sinh vật này bằng các chất ức chế feroportin có thể thể hiện liệu pháp bổ trợ có hiệu quả. Một sinh vật ưa sắt là *Vibrio vulnificus*, gây ra bệnh nhiễm trùng hiếm gặp nhưng cực kỳ nghiêm trọng ở cộng đồng sinh vật ven biển, thường ở các đối tượng mắc bệnh quá tải sắt không được chẩn đoán. Các nghiên cứu trên động vật đã được cấy liều gây chết chứa *Vibrio vulnificus* đã chứng minh được sự sống còn gần 100% trong đáp ứng để điều trị bằng peptit bắt chước hepcidin, bất hoạt feroportin, bất kể việc điều trị bắt đầu trước hoặc sau khi sự lây nhiễm bắt đầu (Arezes et al 2015).

Peptit bắt chước hepcidin đã biết cũng được gọi là minihepcidin có thể được đề cập, được mô tả ví dụ trong WO 2013/086143. Minihepcidin là peptit tương tự peptit tổng hợp kích thước nhỏ của hepcidin đầu tận cùng N là peptit quan trọng đối với sự tương tác hepcidin với feroportin. Minihepcidin được phát triển cơ bản dựa trên 9 axit amin đầu tiên của hepcidin (DTHFPICIF) được phát hiện là đủ đối với hoạt động invitro (được xác định là sự phân hủy feroportin-GFP). Minihepcidin có trình tự axit amin hepcidin-9 được cải biến để biểu hiện sự chống lại sự thủy phân protein được cải thiện và tương tác sinh lý được tăng cường bằng feroportin. Minihepcidin được mô tả là hữu ích để điều trị tình trạng quá tải sắt ở người gây ra bởi sự thiếu hụt hepcidin.

WO 2015/069660 mô tả phương pháp làm tăng sự biểu hiện hepcidin để điều trị rối loạn quá tải sắt bằng cách làm giảm sắt liên kết không phải transferin (NTBI) bằng cách dùng transferin liên kết/giải phóng sắt được cải biến.

Tất cả hợp chất được mô tả hoạt động như chất chủ vận hepcidin, chất bắt chước hepcidin hoặc chất ức chế feroportin v.v. là hợp chất có khối lượng phân tử tương đối cao, cụ thể là các hợp chất có thể thu được chủ yếu bằng kỹ thuật di truyền. Các phương pháp tiếp cận khác nhau trên cơ sở sinh phân tử và tương tác phân tử sinh học được mô tả. Nhược điểm là điều chế phức tạp và độ nhạy cao của hợp chất sinh phân tử. Cụ thể, các phương pháp dựa trên kháng thể feroportin không đủ hiệu quả khi feroportin được ức chế bởi kháng thể được tái tạo thường xuyên bởi sinh vật và do

đó sự ức chế không đủ lâu để đạt được tác dụng điều trị mong muốn.

Hợp chất có khối lượng phân tử thấp cũng được biết là giữ một phần vai trò trong quá trình chuyển hóa sắt và có thể có tác dụng ức chế hoặc thúc đẩy.

Ví dụ WO 2008/151288, WO 2008/118790, WO 2008/115999, và WO 2008/109840 mô tả hợp chất hoạt động như chất ức chế chất vận chuyển kim loại hóa trị hai-1 (DMT1) và việc sử dụng chúng để điều trị rối loạn sắt như bệnh thiếu máu Địa Trung Hải hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

WO 2008/123093 đề xuất chất để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn quá tải sắt, chứa 22 beta-metoxyolean-12-en-3 beta,24(4 beta)-diol.

EP 1074254 và EP1072265 đề xuất việc sử dụng polyphenol từ thực vật có cấu trúc catechic và flavonoit để điều trị sự quá tải sắt.

WO 2011/029832 đề xuất hợp chất thiazol và oxazol hoạt động như là chất đối kháng hepcidin và do đó được mô tả là thích hợp trong sử dụng để điều trị bệnh thiếu hụt sắt. Trong đó, hoạt tính đối kháng hepcidin được mô tả để ức chế sự ức chế feroportin bởi hepcidin, là tác dụng ngược lại khi được phát hiện bởi các tác giả sáng chế của sáng chế đối với hợp chất thiazol và oxazol mới như được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất hóa học dựa trên các cấu trúc có công thức chung theo sáng chế cho đến nay vẫn chưa được bộc lộ liên quan đến hoạt tính của chúng làm chất ức chế feroportin hoặc để sử dụng trong phòng ngừa và điều trị rối loạn chuyển hóa sắt liên quan đến lượng sắt tăng như sự quá tải sắt.

US 2004/0138268 A1, US 2011/0224136 A1, CN 103508957, WO 2006/062224 A1, WO 2015/051362 A1, EP 1953145 A1, WO 2009/154739 A2, GB 937878 A, WO 2011/023722 A1, WO 2010/020556 A1, WO 2005/011685 A1, WO 00/56724 A1, WO 2010/036632 A1, WO 2005/014576 A1, WO 2013/067578

A1, WO 2005/116355 A1 hoặc trong Zou Yiquan et al. "Discovery of pyrazole as C-terminus of selective BACE1 inhibitors"; Eur. J. of Medicinal Chemistry 68 (2013) 270-283, Tussing-Humphreys et al. "Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity:

Introducing Hepcidin" J. Academy of Nutrition and Dietetics (2012), Vol. 122, No. 3, 391-400, Riordan et al. "Bleomycin analogs. Synthesis and proton NMR spectral assignments of thiazole amides related to bleomycin A2 (1)"; J. Heterocyclic Chem. 18, 1213 (1981), Hideaki Sasaki "Synthesis of a novel bis(2,4'-bithiazole) derivative as a Co(II)-activated DNA cleaving agent"; Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1685-1687 (1994), và Ballell et al. "Fueling open-source drug discovery. 177 small- molecule leads against tuberculosis"; ChemMedChem 2013, 8, 313-321 mô tả hợp chất để sử dụng trong y học với mục đích khác nhau và cơ chế hoạt động.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất, hợp chất cho tác dụng điều trị mới trong liệu pháp hữu hiệu để phòng ngừa và điều trị rối loạn chuyển hóa sắt mà liên quan đến lượng sắt tăng, cụ thể như sự quá tải sắt. Theo mục đích khác, hợp chất mới nên thể hiện ít tác dụng phụ và có tính độc rất thấp và độ sinh khả dụng và khả năng tương thích tốt. Hơn nữa, hợp chất mới này, ngược lại với hợp chất tạo chelat sắt đã biết, nên thích hợp để ngăn ngừa sự xuất hiện của lượng sắt tăng và do đó các rối loạn có liên quan, thay vì loại bỏ sắt dư khỏi cơ thể khi sự quá tải sắt xảy ra. Theo mục đích khác, hợp chất này nên có cấu trúc xác định (hóa học lượng pháp) và nên có thể điều chế bằng quy trình tổng hợp đơn giản, thể hiện sự kém nhạy và hiệu lực kéo dài được cải thiện khi so sánh với hợp chất sinh phân tử đã biết, như kháng thể.

Mục đích này đạt được bằng sự phát triển hợp chất có công thức như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể như công thức (A-I), được phát hiện để hoạt động làm chất ức chế feroportin, do đó thích hợp trong ức chế vận chuyển sắt, và do đó hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị rối loạn chuyển hóa sắt liên quan đến lượng sắt tăng, cụ thể như sự quá tải sắt, cũng như trong phòng ngừa và điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin, bệnh liên quan đến hoặc gây ra bởi lượng sắt tăng hoặc sự quá tải sắt và bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (A-I), dược phẩm chứa hợp chất này và dược phẩm này dùng làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế feroportin, cụ thể hơn là dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin hoặc rối loạn chuyển hóa sắt, cụ thể như trạng thái quá tải sắt cụ thể như bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 Sự ubiquitin hóa khởi đầu chất ức chế Fpn và sự phân hủy Fpn được biểu hiện trong dòng tế bào đại thực bào ở chuột nhắt.

Fig.2 Sự ức chế hồi lưu sắt bằng hepcidin tiêu biểu (IC_{50}: 0,086 μM) và hợp chất ví dụ số 127 (IC_{50}: 0,080 μM).

Fig.3 Sự khử sắt trong huyết thanh gây ra bởi hepcidin và chất ức chế feroportin theo hợp chất ví dụ 94 (hợp chất ví dụ số 94).

A Động học của sắt trong huyết thanh ở chuột nhắt C57BL/6 chưa được điều trị được tiêm bằng hepcidin tổng hợp (5 mg/kg) trong màng bụng (i.p.) trong thời gian chỉ định. *-***- chỉ ra sự khử sắt trong huyết thanh có ý nghĩa về mặt thống kê so với chuột nhắt được điều trị bằng PBS.

B Lượng sắt trong huyết thanh ở chuột nhắt C57BL/6 chưa được điều trị được điều trị bằng lượng hepcidin (i.p.) hoặc hợp chất ví dụ 94 (hợp chất ví dụ số 94) (p.o.) được chỉ định trong 3 giờ.

Fig.4 Khối hấp thụ sắt phụ thuộc liều ở chuột cống thiếu máu bằng chất ức chế Fpn là hợp chất ví dụ số 55.

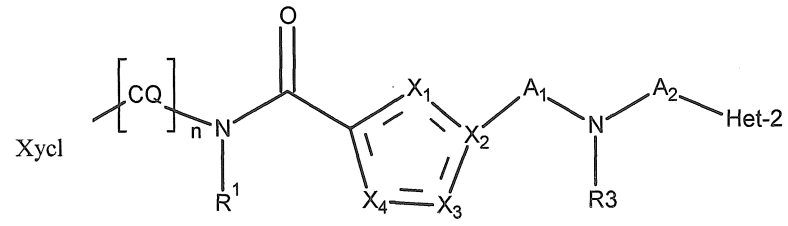
Fig.5 Sự hiệu chỉnh hoàn toàn lượng sắt trong huyết thanh tăng ở chuột nhắt b2m-/- bằng cách điều trị bằng các chất ức chế feroportin là hợp chất ví dụ số 40 / metylxenluloza (A.) và hợp chất ví dụ số 94 / cremophor El (B.) trong 3 giờ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế ngạc nhiên phát hiện ra rằng hợp chất cụ thể có công thức cấu trúc chung (A-I) như được xác định trong bản mô tả này, hoạt động làm chất ức chế feroportin, do đó ức chế hiệu quả sự vận chuyển sắt và do đó đặc biệt thích hợp làm thuốc, cụ thể là trong điều trị và/hoặc phòng bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin, bệnh liên quan đến quá trình tạo hồng cầu không hiệu quả hoặc rối loạn chuyển hóa sắt dẫn đến lượng sắt tăng, cụ thể như trạng thái quá tải sắt cụ thể như bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô. Cụ thể hơn, hợp chất này trở nên thích hợp để điều trị bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô. Hợp chất này cũng thích hợp để điều trị bệnh gây ra bởi lượng hepcidin thấp về mặt bệnh lý và

để sử dụng trong ức chế vận chuyển sắt.

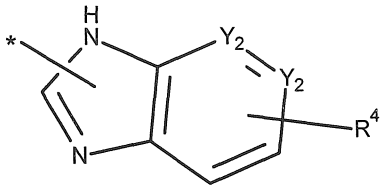
Theo đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (A-I):



(A-I)

trong đó

Het-2 là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế có công thức:



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với A^2 và

R^4 là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen,
- xyano,
- alkyl tùy ý được thế,
- alkoxy tùy ý được thế, và
- nhóm carboxyl;

X^1 là C, N, S hoặc O;

X^2 là C hoặc N;

X^3 là C, N, S hoặc O; và

X^4 là C, N, hoặc S

với điều kiện là có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại X,

và trong đó X^1, X^3 và X^4, khi có nghĩa là C hoặc N, có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro và
- alkyl tùy ý được thế;

Xycl được chọn từ nhóm bao gồm:

- aryl được thế và
- heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Q là

- hydro hoặc
- C_1-C_4-alkyl, có thể tạo ra vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với xycl;

n là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là n là 0 hoặc 1 đến 4, tốt hơn là n là 0, 1, 2 hoặc 3;

A^1 là

- alkandiyl tùy ý được thế;

A^2 là

- alkandiyl tùy ý được thế hoặc
- liên kết trực tiếp;

R^3 là

- hydro, hoặc
- alkyl tùy ý được thế; hoặc

A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế; hoặc

R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

và

Y^2 là C hoặc N, trong đó

- cả hai Y^2 có thể là C hoặc
- một Y^2 có thể là N và một Y^2 có thể là C;

hoặc muối dược dụng của nó.

Ở đây và xuyên suốt sáng chế, nhóm phần tử thế được mô tả ở trên như được xác định dưới đây:

Alkyl tùy ý được thế tốt hơn là bao gồm:

alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tốt hơn là chứa 1 đến 8, tốt hơn nữa là 1 đến 6, cụ thể tốt hơn là từ 1 đến 4, thậm chí được ưu tiên hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

Alkyl tùy ý được thế còn bao gồm xycloalkyl chứa tốt hơn là 3 đến 8, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Ví dụ về gốc alkyl chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon bao gồm: nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm i-propyl, nhóm n-butyl, nhóm i-butyl, nhóm sec-butyl, nhóm t-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm i-pentyl, nhóm sec-pentyl, nhóm t-pentyl, nhóm 2-metylbutyl, nhóm n-hexyl, nhóm 1-metylpentyl, nhóm 2-metylpentyl, nhóm 3-metylpentyl, nhóm 4-metylpentyl, nhóm 1-etylbutyl, nhóm 2-etylbutyl, nhóm 3-etylbutyl, nhóm 1,1-dimetylbutyl, nhóm 2,2-dimetylbutyl, nhóm 3,3- dimetylbutyl, nhóm 1-etyl-1-metylpropyl, nhóm n-heptyl, nhóm 1-metylhexyl, nhóm 2-metylhexyl, nhóm 3-metylhexyl, nhóm 4-metylhexyl, nhóm 5-metylhexyl, nhóm 1-etylpentyl, nhóm 2-etylpentyl, nhóm 3-etylpentyl, nhóm 4-etylpentyl, nhóm 1,1-dimetylpentyl, nhóm 2,2-dimetylpentyl, nhóm 3,3-dimetylpentyl, nhóm 4,4- dimetylpentyl, nhóm 1-propylbutyl, nhóm n-octyl, nhóm 1-metylheptyl, nhóm 2- metylheptyl, nhóm 3-metylheptyl, nhóm 4-metylheptyl, nhóm 5-metylheptyl, nhóm 6-metylheptyl, nhóm 1-etylhexyl, nhóm 2-etylhexyl, nhóm 3-etylhexyl, nhóm 4- etylhexyl, nhóm 5-etylhexyl, nhóm 1,1-dimetylhexyl, nhóm 2,2-dimetylhexyl, nhóm 3,3-dimetylhexyl, nhóm 4,4-dimetylhexyl, nhóm 5,5-dimetylhexyl, nhóm 1- propylpentyl, nhóm 2-propylpentyl,

v.v. Các nhóm này chứa 1 đến 6, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, cụ thể như metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, và t-butyl được ưu tiên. C_1-C_3 alkyl, cụ thể, metyl, etyl và i-propyl được ưu tiên hơn. Được ưu tiên nhất là C_1 và C_2 alkyl, như metyl và etyl.

Gốc xycloalkyl chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon tốt hơn là bao gồm: nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl và nhóm xyclooctyl. Nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl và nhóm xyclohexyl được ưu tiên. Nhóm xyclopentyl và nhóm xyclohexyl được ưu tiên đặc biệt.

Phần tử thế của alkyl tùy ý được thế được xác định ở trên tốt hơn là bao gồm 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau, được chọn, ví dụ, từ nhóm bao gồm: xycloalkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, hydroxy, nhóm oxo (=O), carboxy, halogen, như được xác định dưới đây, xyano, alkoxy, như được xác định dưới đây, axyl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, axyloxy tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, aryl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, heteroaryl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, heteroxyclyl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, amino tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, alkyl tùy ý được thế, aryl hoặc heteroxyclylsulfonyl ($R\text{-}SO_2$-), như được xác định dưới đây cũng như nhóm alkylen cụ thể như nhóm metylen, tạo ra ví dụ nhóm etyl được thế metylen (CH_3-($C{=}CH_2$)- hoặc  , trong đó * chỉ ra vị trí liên kết). Tốt hơn là từ 1 đến 3 phần tử thế của alkyl được chọn từ xycloalkyl tùy ý được thế, hydroxy, oxo (=O), carboxy, axyloxy tùy ý được thế, halogen, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroxyclyl tùy ý được thế, amino tùy ý được thế, alkyl tùy ý được thế, aryl hoặc heteroxyclylsulfonyl ($R\text{-}SO_2$-) và nhóm alkylen cụ thể như nhóm metylen. Được ưu tiên hơn là 1 đến 3 phần tử thế của alkyl, được chọn từ aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, và heteroxyclyl tùy ý được thế và nhóm alkylen cụ thể như nhóm metylen. Được ưu tiên hơn là một phần tử thế của alkyl. Được ưu tiên nhất là một phần tử thế của alkyl, là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế như được xác định dưới đây.

Theo nghĩa của sáng chế, halogen bao gồm flo, clo, brom và iot, tốt hơn là flo

hoặc clo, được ưu tiên nhất là flo.

Ví dụ về gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế bằng halogen và chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon bao gồm:

nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm clometyl, nhóm diclometyl, nhóm triclometyl, nhóm brommetyl, nhóm dibrommetyl, nhóm tribrommetyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 1-cloetyl, nhóm 1-brometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2-brometyl, nhóm difloetyl như nhóm 1,2-difloetyl, nhóm 1,2-dicloetyl, nhóm 1,2-dibrometyl, nhóm 2,2-difloetyl, nhóm 2,2-dicloetyl, nhóm 2,2-dibrometyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm heptafloetyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 1-clopropyl, nhóm 1-brompropyl, nhóm 2-flopropyl, nhóm 2-clopropyl, nhóm 2-brompropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl, nhóm 3-brompropyl, nhóm 1,2-diflopropyl, nhóm 1,2-diclopropyl, nhóm 1,2-dibrompropyl, nhóm 2,3-diflopropyl, nhóm 2,3-diclopropyl, nhóm 2,3-dibrompropyl, nhóm 3,3,3-triflopropyl, nhóm 2,2,3,3,3-pentaflopropyl, nhóm 2-flobutyl, nhóm 2-clobutyl, nhóm 2-brombutyl, nhóm 4-flobutyl, nhóm 4-clobutyl, nhóm 4-brombutyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl, nhóm 2,2,3,3,4,4,4-heptaflobutyl, nhóm perflobutyl, nhóm 2-flopentyl, nhóm 2- clopentyl, nhóm 2-brompentyl, nhóm 5-flopentyl, nhóm 5-clopentyl, nhóm 5- brompentyl, nhóm perflopentyl, nhóm 2-flohexyl, nhóm 2-clohexyl, nhóm 2- bromhexyl, nhóm 6-flohexyl, nhóm 6-clohexyl, nhóm 6-bromhexyl, nhóm perflohexyl, nhóm 2-floheptyl, nhóm 2-cloheptyl, nhóm 2-bromheptoyl, nhóm 7- floheptyl, nhóm 7-cloheptyl, nhóm 7-bromheptyl, nhóm perfloheptyl, v.v. Floalkyl, difloalkyl và trifloalkyl được đề cập cụ thể, và triflometyl và mono- và di-floetyl được ưu tiên. Được ưu tiên đặc biệt là triflometyl và 2,2-difloetyl.

Ví dụ về gốc xycloalkyl được thế bằng halogen và chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon bao gồm: nhóm 2-floxyclopentyl, nhóm 2-cloxyclopentyl, nhóm 2-bromxyclopentyl, nhóm 3-floxyclopentyl, nhóm 3-cloxyclopentyl, nhóm 3-bromxyclopentyl, nhóm 2-floxyclohexyl, nhóm 2-cloxyclohexyl, nhóm 2-bromxyclohexyl, nhóm 3-floxyclohexyl, nhóm 3-cloxyclohexyl, nhóm 3-bromxyclohexyl, nhóm 4-floxyclohexyl, nhóm 4-cloxyclohexyl, nhóm 4-bromxyclohexyl, nhóm di-floxyclopentyl, nhóm di-cloxyclopentyl, nhóm di-bromxyclopentyl, nhóm di-floxyclohexyl, nhóm di-cloxyclohexyl, nhóm di-

bromxyclohexyl, nhóm tri-floxyclohexyl, nhóm tri-cloxyclohexyl, nhóm tri-bromxyclohexyl, v.v.

Ví dụ về gốc alkyl được thế hydroxy bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên mà chứa 1 đến 3 gốc hydroxyl như, ví dụ, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, v.v. Hydroxymetyl được ưu tiên.

Ví dụ về gốc alkyl được thế oxo bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon được thế bởi nhóm oxo tạo ra nhóm cacbonyl [– (C=O)-] trong chuỗi alkyl hoặc nhóm alkanoyl [alkyl-(C=O)-)], như C_1 đến C_6 alkanoyl, như formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, v.v. Được ưu tiên là sự thế oxo của gốc alkyl ở dạng nhóm cacbonyl [–(C=O)-] hoặc nhóm axetyl như [–(C=O)-CH_3] hoặc [–(C=O)-CH_2–].

Ví dụ về gốc alkyl được thế alkoxy bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên mà chứa 1 đến 3 gốc alkoxy như được xác định dưới đây như, ví dụ, metoxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetylen, v.v.

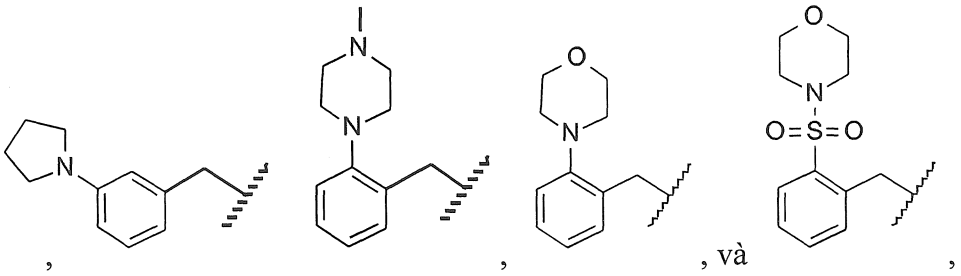
Ví dụ về gốc alkyl được thế axyl bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên mà chứa 1 đến 3 gốc axyl như được xác định dưới đây.

Ví dụ về gốc alkyl được thế axyloxy bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên mà chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 gốc axyloxy [–O-(C=O)-].

Ví dụ về nhóm alkyl được thế xycloalkyl bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm xycloalkyl (tùy ý được thế) như, ví dụ: xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl xyclohexylmetyl, 2-xyclopropyletyl, 2-xyclobutyletyl, 2-xyclopentyletyl 2-xyclohexyletyl, 2- hoặc 3-xyclopropylpropyl, 2- hoặc 3-xyclobutylpropyl, 2- hoặc 3-xyclopentylpropyl, 2- hoặc 3-xyclohexylpropyl, v.v. Được ưu tiên là xyclopropylmetyl và xyclohexylmetyl.

Ví dụ về về nhóm alkyl được thế aryl bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm aryl (tùy ý được thế), như được xác định dưới đây, như, ví dụ, phenylmetyl, 1- hoặc 2-phenyletyl, 2- hoặc 3-phenylpropyl, v.v., phenylmetyl, 1-phenyletyl, 2-phenyletyl, và 2-phenylpropyl được ưu tiên. Ngoài ra được ưu tiên đặc biệt là nhóm alkyl, như được xác định ở trên, được thế bằng aryl được thế, như được xác định dưới đây, cụ thể bằng phenyl được thế bằng 1 đến 3, tốt

hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ halogen, như tốt hơn là F và Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế, như tốt hơn là metyl, etyl, alkyl được thế halogen như triflometyl, alkoxy tùy ý được thế, như metoxy, etoxy, alkoxy được thế halogen như diflometoxy, triflometoxy, nhóm amino tùy ý được thế như amino (NH_2-) hoặc mono- hoặc di-alkylamino như tốt hơn là dimetylamino, nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế, như pyrolidinyl, piperazinyl được thế alkyl, hoặc morpholinyl, hoặc nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế sulfonyl, như N-morpholinyl-sulfonyl, tạo ra nhóm alkyl cụ thể, được thế bằng aryl được thế theo công thức:



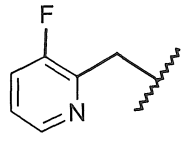
được ưu tiên đặc biệt đối với R^1 và/hoặc R^2.

Ví dụ về nhóm alkyl được thế heteroxyclyl bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm heteroxyclyl (tùy ý được thế), như được xác định dưới đây, có thể được thế bằng 1 đến 3, tốt hơn là bằng 1 phần tử thế. Tốt hơn là nhóm heteroxyclyl là phần tử thế của alkyl ví dụ nhóm morpholinyl, nhóm piperazinyl, nhóm piperidinyl v.v. Như được xác định ở trên, nhóm heterocylcyl có thể được thế và phần tử thế được ưu tiên là nhóm alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là nhóm metyl hoặc etyl hoặc nhóm triflometyl. Được ưu tiên đặc biệt là nhóm piperidinyl và nhóm morpholinyl được thế metyl.

Ví dụ về nhóm alkyl được thế heteroaryl bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm heteroaryl (tùy ý được thế), như được xác định dưới đây, như, ví dụ nhóm pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiophenyl, hoặc oxazolyl, như pyridin-2-yl-metyl, pyridin-3-yl-metyl, pyridin-4-yl-metyl, 2-pyridin-2-yl-etyl, 2-pyridin-1-yl-etyl, 2-pyridin-3-yl-etyl, pyridazin-3-yl-metyl, pyrimidin-2-yl-metyl, pyrimidin-4-yl-metyl,

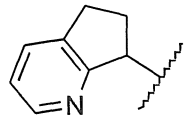
pyrazin-2-yl-metyl, pyrazol-3-yl-metyl, pyrazol-4-yl-metyl, pyrazol-5-yl-metyl, imidazol-2-yl-metyl, imidazol-5-yl-metyl, benzimidazol-2-yl-metyl, thiophen-2-yl-metyl, thiophen-3-yl-metyl, 1,3-oxazol-2-yl-metyl.

Được ưu tiên là nhóm alkyl được thế bằng pyridazinyl tùy ý được thế, cụ thể như pyridazin-3-yl-metyl và pyridazin-3-yl-etyl, pyridinyl tùy ý được thế, cụ thể như pyridin-2-yl-metyl tùy ý được thế, pyridin-3-yl-metyl, pyridin-4-yl-metyl, 2- pyridin-2-yl-etyl, 2-pyridin-1-yl-etyl, 2-pyridin-3-yl-etyl, cụ thể hơn là pyridin-2-yl- metyl và 2-pyridin-2-yl-etyl tùy ý được thế, pyrazol-3-yl-metyl tùy ý được thế, pyrazol-4-yl-metyl, pyrazol-5-yl-metyl, pyrazol-3-yl-etyl, pyrazol-4-yl-etyl, pyrazol-5-yl-etyl. Được ưu tiên đặc biệt là pyridinyl-alkyl được thế, như pyridinyl- metyl được thế hoặc pyridinyl-etyl được thế, trong đó 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halogen, như flo, C_1-C_3-alkyl, như metyl, và triflometyl. Được ưu tiên đặc biệt là pyridinyl-alkyl được thế flo, như pyridinyl-metyl được thế flo hoặc pyridinyl-etyl được thế flo. Được ưu tiên nhất là pyridinyl-metyl được thế flo có công thức:

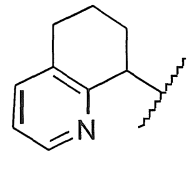


.

Ví dụ về nhóm alkyl được thế heteroaryl còn cụ thể bao gồm gốc xyclo-alkyl như được xác định ở trên, mà liên kết với phần tử thế heteroaryl bằng cách tạo ra vòng ngưng tụ với phần tử thế heteroaryl như được xác định ở trên, tốt hơn là gốc xyclo-alkyl ngưng tụ là xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Hơn nữa, tốt hơn là phần tử thế heteroaryl ngưng tụ là pyridinyl, tạo ra ví dụ vòng ngưng tụ như xyclopenta- pyridinyl và xyclohexa-pyridinyl, theo công thức:



và

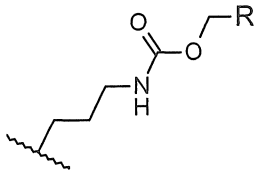


, được ưu tiên đặc biệt đối với R^2 hoặc nhóm Xycl-$[CQ]_n$, trong đó Q là C_1-C_4-alkyl, mà tạo ra vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với xycl.

Trong mỗi trường hợp phần tử thế heteroxyclyl của gốc alkyl như được xác

định trong bản mô tả này có thể được thế bằng 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau, tốt hơn là được chọn từ halogen, như tốt hơn là F và Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế, như tốt hơn là metyl, etyl, alkyl được thế halogen như triflometyl và alkyl được thế hydroxy như hydroxymetyl, alkoxy tùy ý được thế, như tốt hơn là metoxy và etoxy, nhóm oxo (=O), nhóm heteroxyclyl như được xác định dưới đây, như nhóm N-morpholinyl, nhóm aminocacbonyl, nhóm amino tùy ý được thế, như tốt hơn là amino (NH_2-) hoặc mono- hoặc di-alkylamino như tốt hơn là dimetylamino.

Ví dụ về gốc alkyl được thế amino bao gồm gốc alkyl được mô tả ở trên chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm amino (tùy ý được thế), như được xác định dưới đây, như, ví dụ, aminoalkyl (NH_2-alkyl) hoặc mono- hoặc dialkylamino-alkyl, như aminometyl, 2-aminoetyl, 2- hoặc 3-aminopropyl, metylaminometyl, metylaminoetyl, metylaminopropyl, 2-etylaminometyl, 3-etylaminometyl, 2- etylaminoetyl, 3-etylaminoetyl, v.v. hoặc nhóm alkyl, có thể được thế bằng nhóm alkyloxycacbonylamino tùy ý được thế như nhóm có công thức:

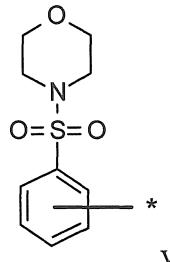


, trong đó R là phần tử thế của alkyl như được xác định ở trên, tốt hơn là nhóm phenyl, nhóm này được ưu tiên đặc biệt đối với R^3.

Xuyên suốt sáng chế, aryl tùy ý được thế tốt hơn là bao gồm:

gốc hydrocacbon thơm chứa 6 đến 14 nguyên tử cacbon (ngoại trừ nguyên tử cacbon của phần tử thế có thể có), có thể là đơn vòng hoặc hai vòng, bao gồm, ví dụ: phenyl, naphtyl, phenanthrenyl và antraxenyl, có thể tùy ý được thế tốt hơn là từ 1 đến 3 phần tử thế giống hoặc khác nhau (ví dụ được chỉ ra là R^6) được chọn từ hydroxy, halogen, như được xác định ở trên, xyano, amino tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, axyl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, và alkoxy tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, aryloxy tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, heteroxyclyloxy tùy ý được thế, như được xác định dưới đây, aryl tùy ý được thế, như được xác định trong bản mô tả này, heteroxyclylyl tùy ý được thế, như được xác định dưới đây. Phenyl tùy ý được thế được ưu tiên, như phenyl không được thế và phenyl được thế bằng 1 đến 3, tốt hơn

nữa là bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6, có thể là giống hoặc khác nhau. 1 đến 3 phần tử thế phenyl (ví dụ được chỉ ra là R^6) cụ thể được chọn từ nhóm bao gồm heteroxyclyl như được xác định dưới đây, halogen như được xác định ở trên cụ thể như F, amino tùy ý được thế như được xác định dưới đây cụ thể như (- NH_2) hoặc mono- hoặc dialkylamino bằng dimetylamino được ưu tiên, xyano, alkoxy tùy ý được thế như được xác định dưới đây cụ thể như di-flometoxy và triflometoxy, và nhóm sulfonyl tùy ý được thế mà cụ thể có thể tạo ra nhóm:



với * chỉ ra vị trí liên kết của phần tử thế phenyl được thế. Được ưu tiên nhất là phenyl được thế halogen, phenyl được thế alkoxy và phenyl được thế hydroxyl. Phần tử thế nêu trên của phenyl được ưu tiên đặc biệt đối với nhóm "Xycl" trong công thức như được xác định trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm aryl được thế là phenyl được thế.

Ví dụ về nhóm aryl được thế alkyl tốt hơn là bao gồm: aryl, như được mô tả ở trên được thế bằng alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, như được mô tả ở trên. Toluoyl là alkylaryl được ưu tiên.

Ví dụ về nhóm aryl được thế hydroxy tốt hơn là bao gồm: aryl, như được mô tả ở trên, được thế bằng 1 đến 3 gốc hydroxyl như, ví dụ 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2,4-di-hydroxyphenyl, 2,5-di-hydroxyphenyl, 2,6-di-hydroxyphenyl, 3,5-di-hydroxyphenyl, 3,6-di-hydroxyphenyl, 2,4,6-tri-hydroxyphenyl, v.v.

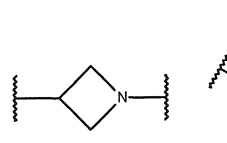
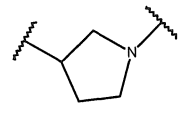
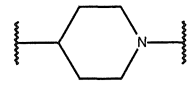
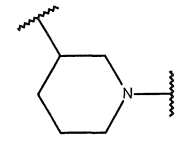
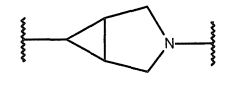
Ví dụ về nhóm aryl được thế halogen tốt hơn là bao gồm: aryl, như được mô tả ở trên, được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen như, ví dụ 2-clo- hoặc flophenyl, 3-clo- hoặc flophenyl, 4-clo- hoặc flophenyl, 2,4-di-(clo- và/hoặc flo)phenyl, 2,5-di-(clo- và/hoặc flo)phenyl, 2,6-di-(clo- và/hoặc flo)phenyl, 3,5-di-(clo- và/hoặc flo)phenyl, 3,6-di-(clo- và/hoặc flo)phenyl, 2,4,6-tri-(clo- và/hoặc flo)phenyl, v.v.

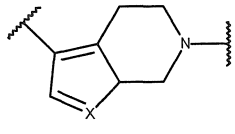
Ví dụ về nhóm aryl được thế alkoxy tốt hơn là bao gồm: aryl, như được mô tả ở

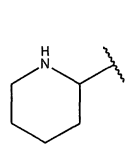
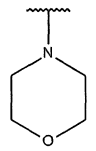
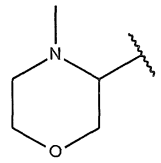
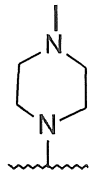
trên, được thế bằng 1 đến 3 gốc alkoxy, như được mô tả dưới đây, như tốt hơn là 2-metoxyphenyl, 3-metoxyphenyl, 4-metoxyphenyl, 2-etoxyphenyl, 3-etoxyphenyl, 4-etoxyphenyl, 2,4-di-metoxyphenyl, v.v., cũng như di- flometoxyphenyl và triflometoxyphenyl.

Xuyên suốt sáng chế, heteroxyclyl tùy ý được thế tốt hơn là bao gồm:

gốc dị vòng một vòng hoặc hai vòng no hoặc chưa no 4 đến 8 cạnh chứa 1 đến 3, tốt hơn là 1 đến 2 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, được chọn từ N, O và S và có thể tùy ý được thế tốt hơn là từ 1 đến 3 phần tử thế, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện để xác định phần tử thế có thể có đối với heteroxyclyl tùy ý được thế. Gốc dị vòng một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế no hoặc chưa no có 4, 5 và 6 cạnh, được ưu tiên, và ví dụ bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, v.v., như azetidin-1-yl, azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro- thiophen-2-yl, tetrahydro-thiophen-3-yl, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl, pyrolidin-3- yl, morpholin-1-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, v.v., có thể tùy ý ngưng tụ bằng vòng thơm. Được ưu tiên đặc biệt là các gốc azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl. Được ưu tiên đặc biệt là các gốc dị vòng sau đây, mà có thể được thế như được xác định ở trên:


, 
, 
, 
, 
và

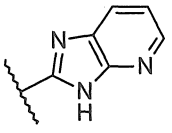
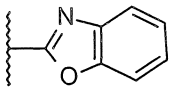

(với X là N, O hoặc S, tốt hơn là S), được ưu tiên đặc biệt đối với A^1, và


,  và  , được ưu tiên đặc biệt đối với R^1 và/hoặc R^2, và  , được ưu tiên đặc biệt là phần tử thế đối với nhóm aryl.

Phần tử thế được ưu tiên của gốc heteroxyclyl bao gồm nhóm alkyl như tốt hơn là metyl và etyl, nhóm hydroxyl, và nhóm oxo (=O).

Xuyên suốt sáng chế, heteroaryl tùy ý được thế bao gồm:

gốc hydrocacbon dị vòng thơm chứa từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon vòng, ngoài ra tốt hơn là bao gồm 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau từ một loạt S, O, N trong vòng và do đó tốt hơn là tạo ra các gốc dị vòng thơm có từ 5 đến 12 cạnh có thể tốt hơn là không chỉ là đơn vòng mà còn là hai vòng. Gốc dị vòng thơm được ưu tiên bao gồm: pyridyl (pyridinyl), pyridyl-N-oxit, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thienyl (thiophenyl), furyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxazolyl hoặc isoxazolyl, indolizinyl, indolyl, benzo[b]thienyl, benzo[b]furyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl. Dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ưu tiên, như từ nhóm của heteroaryl 5 cạnh, ví dụ thiazolyl như thiazol-2-yl, 2-thiazol-2-yl, 2-thiazol-4-yl, thienyl (thiophenyl) như thien-3-yl, pyrazolyl như 1-pyrazol-4-yl, 3-pyrazol-5-yl, imidazolyl như imidazol-2-yl, 2-imidazol-4-yl, 1-imidazol-4-yl, triazolyl như 1-triazol-3-yl, 1-triazol-4-yl, như 1,2,4-triazol-3-yl hoặc 1,2,3-triazol-4-yl, oxazolyl như 2-oxazol-4-yl, 2-oxazol-5-yl, oxadiazolyl như 1,2,4-oxadiazol-3-yl và từ nhóm của heteroaryl 6 cạnh, ví dụ pyridyl (pyridinyl) như pyrid-1-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 2-pyrid-4-yl, 2-pyrid-6-yl, 3-pyrid-5-yl (pyridin-1-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-pyridin-4-yl, 2-pyridin-6-yl, 3-pyridin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, và từ nhóm của gốc dị vòng thơm hai vòng cụ thể là benzimidazolyl như benzimidazol-2-yl, benzimidazol-4-yl, benzimidazol-5-yl, cũng như benzimidazol-pyridinyl có công thức:


; hoặc benzoxazol-2-yl có công thức  , hoặc benzimidazol tạo ra vòng ngưng tụ với gốc heteroxyclyl, như được xác định ở trên.

Nhóm heteroaryl nêu trên có thể có một hoặc nhiều, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau, cụ thể được chọn từ halogen, như tốt hơn là F và Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, như tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, alkyl được thế halogen như diflometyl hoặc triflometyl, alkyl được thế hydroxyl như hydroxymetyl, alkyl được thế aminocacbonyl như aminocacbonylmetyl, alkyl được thế carboxyl như carboxylmetyl, nhóm alkenyl như propenyl, alkoxy tùy ý được thế, như tốt hơn là metoxy và etoxy, nhóm hydroxyl (-OH), nhóm oxo (=O), nhóm carboxyl [-(C=O)-OH], nhóm heteroxyclyl như được xác định ở trên, như nhóm N-morpholinyl, nhóm aminocacbonyl, như NH_2-(C=O)-, nhóm amino tùy ý được thế, như tốt hơn là amino (NH_2-) hoặc mono- hoặc di-alkylamino như tốt hơn là dimetylamino.

Cụ thể, ví dụ về nhóm heteroaryl được thế alkyl tốt hơn là bao gồm: heteroaryl, như được mô tả ở trên, được thế bằng alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế chứa từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, như được mô tả ở trên, cụ thể như metylimidazolyl cụ thể như N-metylimidazolyl, metylbenzimidazolyl cụ thể như N-metylbenzimidazolyl, 5-metylbenzimidazolyl, 4-triflometylbenzimidazolyl, 5-triflometylbenzimidazolyl, N-aminocacbonylmetylbenzimidazolyl, N-carboxylmetylaminocacbonyl, N-metylpyrazolyl, 1(N),5-dimetylpyrazolyl, metylpyridinyl như 2-metylpyridin-3-yl, 2-metylpyridin-4-yl, 3-metylpyridin-2-yl, 3-metylpyridin-3-yl, 3-metylpyridin-4-yl, 4-metylpyridin-2-yl, 5-metylpyridin-2-yl, 6-metylpyridin-2-yl v.v., dimetylpyridinyl như 3,5-dimetylpyridin-2-yl, 4,6-dimetylpyridin-3-yl, triflometylpyridinyl, cụ thể 3- hoặc 4- triflometylpyridin-2-yl, 6-triflometylpyridin- 3-yl, 3-hydroxymetylpyridin-2-yl, 5-metylpyrimidin-2-yl, v.v.

Ví dụ về nhóm heteroaryl được thế halogen tốt hơn là bao gồm: heteroaryl, như được mô tả ở trên, được thế bằng 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử halogen như tốt hơn là bằng F và/hoặc Cl, bao gồm cụ thể là flopyridinyl như 3-

flo-pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, 5-flo-pyridin-2-yl, 6-flo-pyridin-2-yl, 3-clo-pyridin-2-yl, 4- clo-pyridin-2-yl, 5-clo-pyridin-2-yl, 6-clo-pyridin-2-yl, 2-flo-pyridin-3-yl, 4-flo- pyridin-3-yl, 5-flo-pyridin-3-yl, 6-flo-pyridin-3-yl, 2-clo-pyridin-3-yl, 4-clo- pyridin-3-yl, 5-clo-pyridin-3-yl, 6-clo-pyridin-3-yl, 2-flo-pyridin-4-yl, 3-flo- pyridin-4-yl, 5-flo-pyridin-4-yl, 6-flo-pyridin-4-yl, 2-clo-pyridin-4-yl, 3-clo- pyridin-4-yl, 5-clo-pyridin-4-yl, 6-clo-pyridin-4-yl, v.v., di-flopyridinyl như 3,5-di- flopyridin-2-yl, flo-clo-pyridinyl như 3-clo-5-flo-pyridin-2-yl, v.v.

Ví dụ về nhóm heteroaryl được thế halogen và alkyl tốt hơn là bao gồm: heteroaryl, như được mô tả ở trên, được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen như tốt hơn là bằng F và/hoặc Cl, và 1 đến 3 gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế như được mô tả ở trên, cụ thể như 3-flo-6-metylpyridin-2-yl, 3-clo-5-triflometylpyridin-2-yl.

Ví dụ được ưu tiên hơn về nhóm heteroaryl được thế bao gồm:

metoxypyridinyl như 3-, 4-, 5- hoặc 6-metoxypyridin-2-yl, 2-, 4-, 5- hoặc 6-metoxypyridin-3-yl, 2-, 3-, 5- hoặc 6-metoxypyridin-4-yl, v.v., hydroxypyridinyl như 3-, 4-, 5- hoặc 6-hydroxypyridin-2-yl, 2-, 4-, 5- hoặc 6-hydroxypyridin-3-yl, 2-, 3-, 5- hoặc 6-hydroxypyridin-4-yl, v.v., oxo-pyridinyl như 6-oxo-1,6- dihydropyridin-2-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl v.v., aminopyridinyl như 6- dimetylaminopyridin-3-yl, aminocacbonylpyridinyl như 6-aminocacbonylpyridin-3- yl, xyanopyridinyl như 3-, 4-, 5- hoặc 6-xyanopyridin-2-yl, 2-, 4-, 5- hoặc 6- xyanopyridin-3-yl, 2-, 3-, 5- hoặc 6-xyanopyridin-4-yl, v.v., cũng như 2-morpholin- 4-yl-pyridin-4-yl.

Liên quan đến ý nghĩa của R^4 là 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau của nhóm heteroaryl hai vòng Het-2 có công thức bất kỳ như được xác định trong bản mô tả này phần tử thế heteroaryl tốt hơn là được chọn từ halogen, như tốt hơn là F và Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, như tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, alkyl được thế halogen như diflometyl hoặc triflometyl, alkyl được thế aminocacbonyl như aminocacbonylmetyl, alkyl được thế carboxyl như carboxylmetyl, alkoxy tùy ý được thế, như tốt hơn là metoxy và etoxy và nhóm carboxyl [-(C=O)-OH]. Được ưu

tiên nhất là R^4 là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ F, Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế như metyl và triflometyl, alkyl được thế aminocacbonyl như aminocacbonylmetyl, alkyl được thế carboxyl như carboxylmetyl, alkoxy tùy ý được thế, như metoxy và nhóm carboxyl [-(C=O)-OH].

Liên quan đến ý nghĩa của R^5 là 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau của nhóm heteroaryl Xycl có công thức bất kỳ như được xác định trong bản mô tả này phần tử thế heteroaryl tốt hơn là được chọn từ halogen, như tốt hơn là F và Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, như tốt hơn là metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, alkyl được thế halogen như diflometyl hoặc triflometyl, alkyl được thế hydroxy như hydroxymetyl, alkoxy tùy ý được thế, như tốt hơn là metoxy và etoxy, nhóm oxo (=O), nhóm heteroxyclyl như được xác định ở trên, như nhóm N-morpholinyl, nhóm aminocacbonyl như NH_2-(C=O)-, nhóm amino tùy ý được thế, như tốt hơn là amino (NH_2-) hoặc mono- hoặc di-alkylamino như tốt hơn là dimetylamino. Được ưu tiên nhất là R^5 là 1 hoặc 2 phần tử thế giống hoặc khác nhau được chọn từ F, Cl, xyano, alkyl tùy ý được thế như metyl, triflometyl, và hydroxymetyl, alkoxy tùy ý được thế, như metoxy, nhóm oxo (=O), tạo ra ví dụ heteroaryl được thế oxo có công thức:



hoặc


, nhóm heteroxyclyl như nhóm N-morpholinyl, nhóm aminocacbonyl như NH_2-(C=O)-, nhóm amino tùy ý được thế, như di-alkylamino như dimetylamino.

Axyl tùy ý được thế ở đây và dưới đây bao gồm: formyl (-CH(=O)), axyl béo tùy ý được thế (alkanoyl = alkyl-CO, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa nêu trên của alkyl tùy ý được thế tương ứng với nhóm alkyl), axyl thơm tùy ý được thế (aroyl = aryl-CO-, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa nêu trên của aryl tùy ý được thế tương ứng với nhóm aryl), axyl dị thơm tùy ý được thế (heteroaroyl = heteroaryl-CO-, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa nêu trên của heteroaryl tùy ý được thế tương ứng với nhóm heteroaryl), hoặc axyl dị vòng (heteroxycloyl = heteroxyclyl-CO-, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa nêu trên của

heteroxyclyl tùy ý được thế tương ứng với nhóm heteroxyclyl). Axyl béo = alkanoyl = alkyl-CO- được ưu tiên.

Amino tùy ý được thế theo sáng chế tốt hơn là bao gồm: amino ($-NH_2$), mono- hoặc dialkylamino tùy ý được thế (alkyl-NH-, $(alkyl)_2N$-), trong đó tương ứng với "alkyl" việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa của alkyl tùy ý được thế ở trên. Còn bao gồm mono- hoặc diarylamino tùy ý được thế, mono- hoặc diheteroarylamino và các gốc mono- hoặc diheteroxyclylamino hoặc alkyl arylamino tùy ý được thế trộn lẫn, alkylheteroarylamino và các gốc alkylheteroxyclylamino, trong đó việc viện dẫn có thể được thực hiện đối với định nghĩa ở trên của alkyl, aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế. Theo sáng chế nhóm amino còn bao gồm nhóm –NH-.

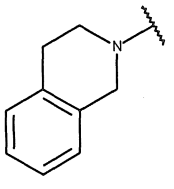
Amino tùy ý được thế tốt hơn là mono- hoặc dialkylamino tùy ý được thế (alkyl-NH-, $(alkyl)_2N$-), cụ thể bằng 1 đến 8, tốt hơn là 1 đến 6, tốt hơn nữa là 1 đến 3 nguyên tử cacbon, như được xác định trước đó. Amino tùy ý được thế được ưu tiên nhất là mono- hoặc dimetylamino và mono- hoặc dietylamino. Được ưu tiên nhất là nhóm amino ($-NH_2$) hoặc (-NH-) và nhóm dimetylamino.

Xuyên suốt sáng chế, alkandiyl tùy ý được thế tốt hơn là gốc alkandiyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là từ 1 đến 4, nguyên tử cacbon, có thể tùy ý mang từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, nhóm oxo (tạo ra nhóm cacbonyl hoặc axyl) và nhóm amino như được xác định ở trên. Dưới đây có thể được đề cập là ví dụ được ưu tiên: metylen, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,1-diyl, propan-1,2-diyl, propan-2,2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,2-diyl, butan-1,3-diyl, butan-2,3-diyl, butan-1,1-diyl, butan-2,2-diyl, butan-3,3-diyl, pentan-1,5-diyl, v.v. Được ưu tiên đặc biệt là metylen, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl, propan-1,3-diyl, propan-2,2-diyl, và butan-2,2-diyl. Được ưu tiên nhất là metylen và etan-1,2-diyl.

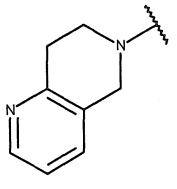
Gốc alkandiyl được thế được ưu tiên là alkandiyl được thế hydroxyl như etandiyl được thế hydroxyl, alkandiyl được thế oxo như gốc metylen hoặc etandiyl được thế oxo, tạo ra nhóm cacbonyl hoặc axyl (axetyl), nhóm alkandiyl được thế halogen như nhóm alkandiyl được thế bằng một hoặc hai nguyên tử halogen được

chọn từ F và Cl, tốt hơn là 2,2-di-flo-etandiyl, hoặc nhóm alkandiyl được thế bằng oxo và nhóm amino, tạo ra nhóm aminocacbonyl như tốt hơn là nhóm [-(C=O)-NH-].

Theo sáng chế phần tử thế R^1 và R^2 hoặc nhóm tương ứng -$[CQ]_n$-, trong đó Q là C_1-C_4-alkyl, có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại. Trong đó, R^1 và R^2 (hoặc nhóm -$[CQ]_n$-, trong đó Q là C_1-C_4-alkyl) có thể tốt hơn là cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể chứa các nguyên tử khác loại khác, tốt hơn là một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và O. Trong đó được ưu tiên nhất là R^1 và R^2 (hoặc nhóm -$[CQ]_n$-, trong đó Q là C_1-C_4-alkyl) cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng 6 cạnh, mà không chứa thêm nguyên tử khác loại, tạo ra vòng N-piperidinyl hoặc vòng 6 cạnh, chứa một nguyên tử khác loại O khác, tạo ra vòng N-morpholinyl. Cụ thể vòng N-piperidinyl này có thể được thế bằng aryl hoặc heteroaryl như được xác định ở trên, tốt hơn là bằng phenyl hoặc piperidinyl, tạo ra vòng bixiclyc có công thức:

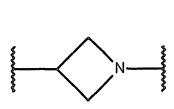
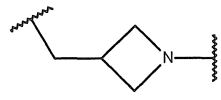
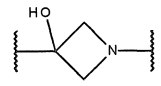
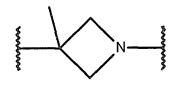
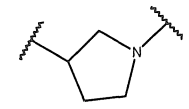
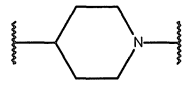
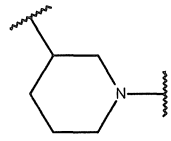
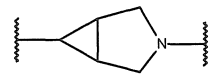
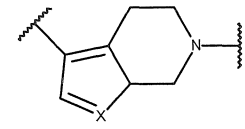
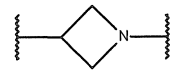


hoặc

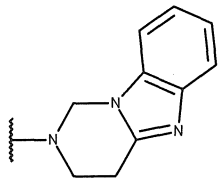
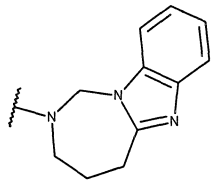
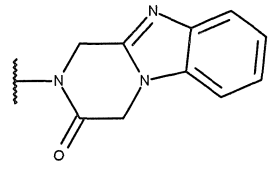
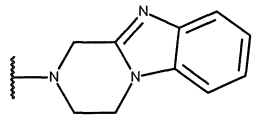
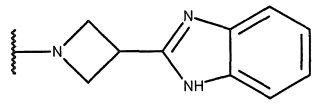


.

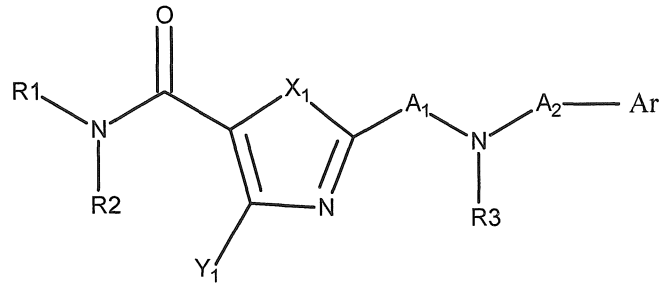
Theo sáng chế còn có thể là A^1, có nghĩa là nhóm alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định ở trên, và R^3, có nghĩa là nhóm alkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng béo 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế như được xác định ở trên, như ví dụ theo các công thức dưới đây:


,

,

,

,

,

,

và

, và

(với X là N, O hoặc S, tốt hơn là S), trong đó

được ưu tiên.

Theo nội dung của sáng chế còn có thể là R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, trong đó phần tử thế tùy ý tốt hơn là được chọn từ heteroaryl như được xác định ở trên và nhóm oxo. Phần tử thế heteroaryl có thể sau đó cũng tạo ra vòng ngưng tụ với vòng có từ 4 đến 7 cạnh được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với. Ví dụ bao gồm các gốc theo các công thức dưới đây:


,

,

,

và

.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức chung (I):


(I)

trong đó

R^1 và R^2 giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro,

- alkyl tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế,

- heteroaryl tùy ý được thế,

- heteroxyclyl tùy ý được thế, hoặc

- R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại;

X^1 là O hoặc S,

Y^1 là hydro, alkyl hoặc halogen tùy ý được thế,

tốt hơn là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, tốt hơn là hydro hoặc metyl;

A^1 là alkandiyl tùy ý được thế;

A^2 là

- alkandiyl tùy ý được thế,

- liên kết trực tiếp, hoặc

- nhóm sulfonyl (-SO_2-);

R^3 là

- hydro, hoặc

- alkyl tùy ý được thế; hoặc

A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế; hoặc

R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế; và

Ar là

- aryl tùy ý được thế,

- heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế, hoặc

- heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, có thể được ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với;

hoặc muối dược dụng của nó.

Được ưu tiên đặc biệt là các phần tử thế trong công thức (I) ở trên có ý nghĩa như dưới đây:

R^1 và R^2 giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro,

- alkyl tùy ý được thế, hoặc

- R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra và vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại;

X^1 là O hoặc S;

Y^1 là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là hydro hoặc metyl;

A^1 là alkandiyl tùy ý được thế;

A^2 là

- alkandiyl tùy ý được thế, hoặc

- liên kết trực tiếp;

R^3 là

- hydro, hoặc

- C_1-C_3-alkyl; hoặc

A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế; hoặc

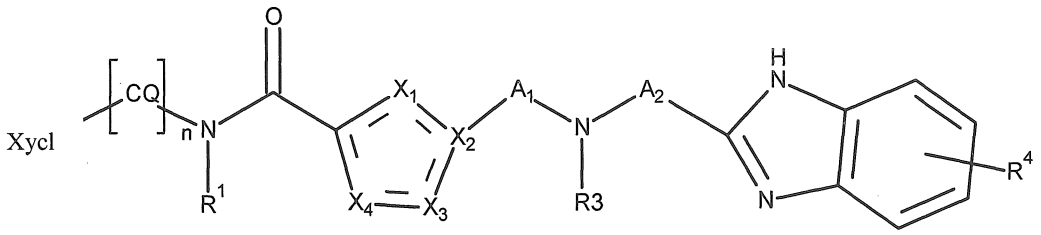
R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế; và

Ar là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế.

Phương án được ưu tiên:

Phương án A-2:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-II):



(A-II)

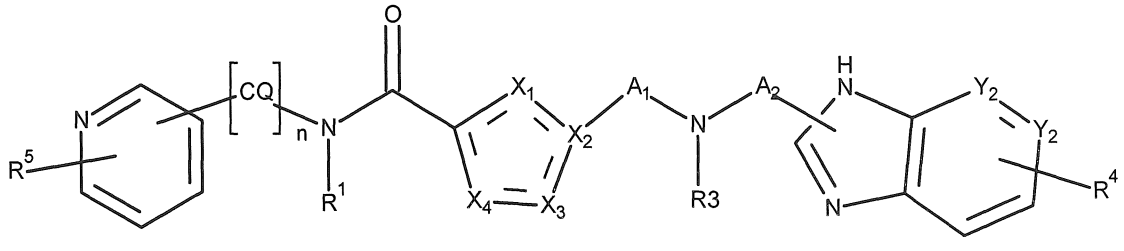
trong đó xycl, Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, R^4 và n có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-I); hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A-3:

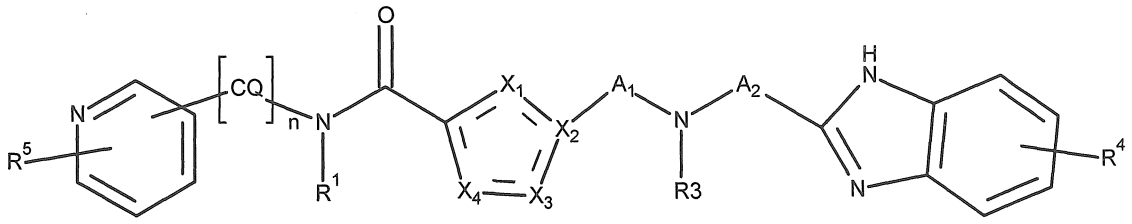
Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-I) và (A-II) như được xác định ở trên, trong đó xycl là heteroaryl được thế hoặc không được thế như được xác định ở trên. Trong đó, heteroaryl có thể được thế bằng 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 như được xác định ở trên và như được xác định dưới đây theo ngữ cảnh hợp chất có công thức bất kỳ (A-IIIa) (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc) và (A-IVd).

Phương án A-3a và A-3b:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-I) và (A-II) như được xác định ở trên, trong đó xycl là heteroaryl được thế hoặc không được thế, được chọn từ pyridinyl được thế hoặc không được thế, tạo ra hợp chất có công thức (A-IIIa) hoặc (A-IIIb), tương ứng:



(A-IIIa)

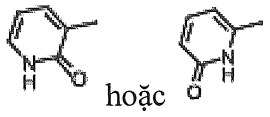


(A-IIIb)

trong đó Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 và n có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-I) hoặc (A-II), và trong đó

R^5 là 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là F và Cl,
- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là metyl, triflometyl, hydroxymetyl,
- hydroxy,
- alkoxy, tốt hơn là metoxy,
- nhóm oxo (=O), tạo ra nhóm pyridinyl được thế có công thức:

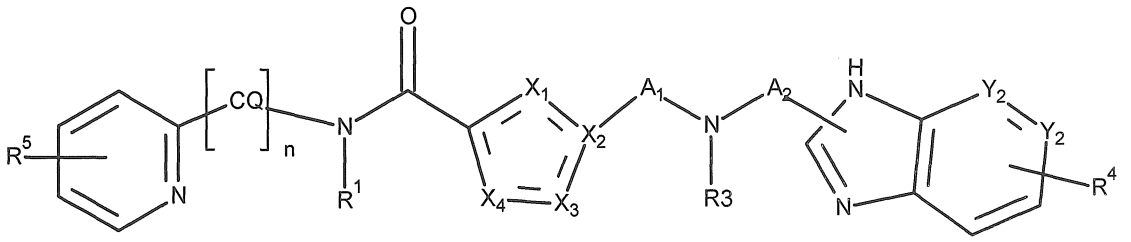


- nhóm amino, như $–NH_2$, mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dialkylamino
- nhóm aminocacbonyl, tốt hơn là NH_2-(C=O)-,
- xyano, và
- nhóm heteroxyclyl, tốt hơn là nhóm morpholinyl,

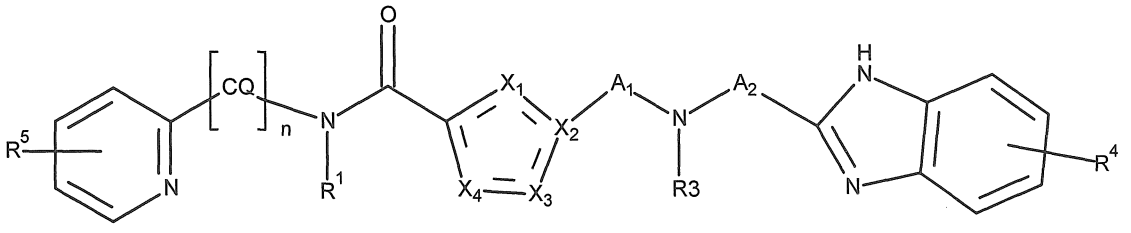
hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A-4a và A-4b:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-IVa) và (A-IVb):



(A-IVa)



(A-IVb)

trong đó Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 và n có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-I), (A-II) hoặc (A-IIIa) và (A-IIIb) và trong đó

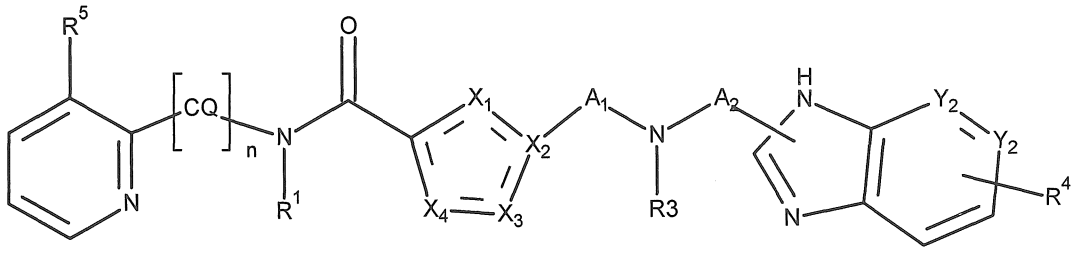
R^5 có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-IIIa) và (A-IIIb), tương ứng;

hoặc muối dược dụng của nó.

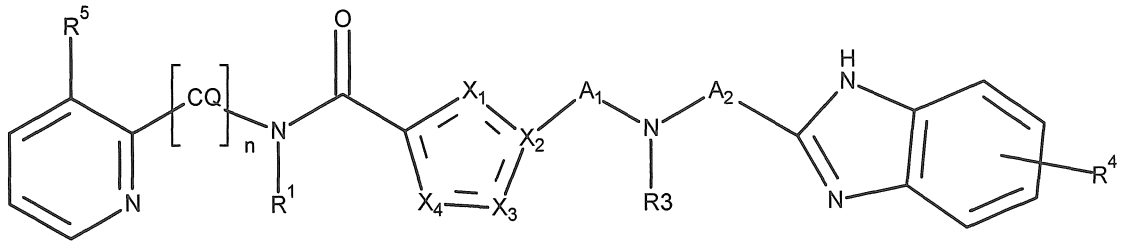
Được ưu tiên đặc biệt là trong bất kỳ công thức (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) hoặc (A-IVb) R^5 là 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 phần tử thế, thậm chí 1 được ưu tiên hơn phần tử thế, mà có thể độc lập có nghĩa như được xác định ở trên.

Phương án A-4c và A-4d:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) hoặc (A-IVb), trong đó R^5 là 1 phần tử thế, tạo ra hợp chất có công thức (A-IVc) và (A-IVd), tương ứng:



(A-IVc)



(A-IVd)

trong đó Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 và n có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) và (A-IVb) và trong đó

R^5 có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa) và (A-IVb), tương ứng;

hoặc muối dược dụng của nó.

Tốt hơn là theo phương án bất kỳ nêu trên một hoặc nhiều phần tử thế R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là F và Cl,
- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là metyl, triflometyl, hydroxymetyl,
- hydroxy, và
- alkoxy, tốt hơn là metoxy.

Tốt hơn nữa là theo phương án bất kỳ nêu trên một hoặc nhiều phần tử thế R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là F và Cl, và

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là metyl, triflometyl, hydroxymetyl.

Thậm chí tốt hơn nữa là theo phương án bất kỳ nêu trên một hoặc nhiều phần tử thế R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là F và Cl, được ưu tiên nhất là F.

Phương án A-5:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-I) và (A-II) như được xác định ở trên, trong đó xycl là aryl được thế như được xác định ở trên, được thế bằng 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydroxy,

- halogen, tốt hơn là F và Cl, tốt hơn là F,

- xyano,

- alkyl tùy ý được thế,

- amino tùy ý được thế, như (-NH_2) hoặc mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dimetylamino,

- axyl tùy ý được thế,

- alkoxy tùy ý được thế, tốt hơn là metoxy, di-flometoxy và triflometoxy,

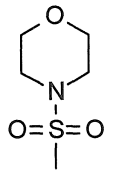
- aryloxy tùy ý được thế,

- heteroxyclyloxy tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế, và

- heteroxyclylyl tùy ý được thế, tốt hơn là pyrolininyl, morpholinyl, và piperazinyl tùy ý được thế,

- nhóm sulfonyl tùy ý được thế, như tốt hơn là sulfonyl được thế heteroxyclyl, tốt hơn là có công thức:



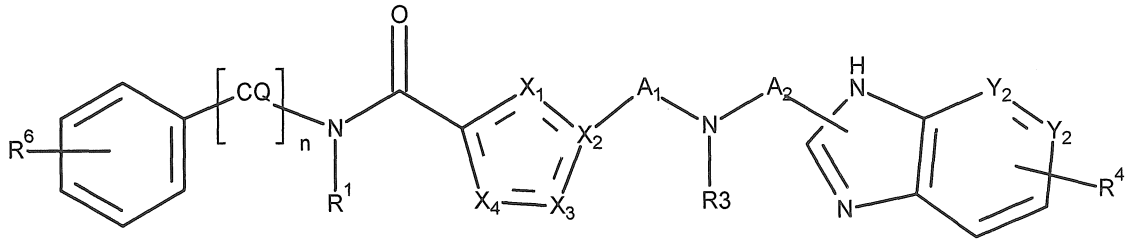
;

như tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 như được xác định ở trên và như được xác định dưới đây theo ngữ cảnh hợp chất có công thức bất kỳ (A-Va) và (A-Vb);

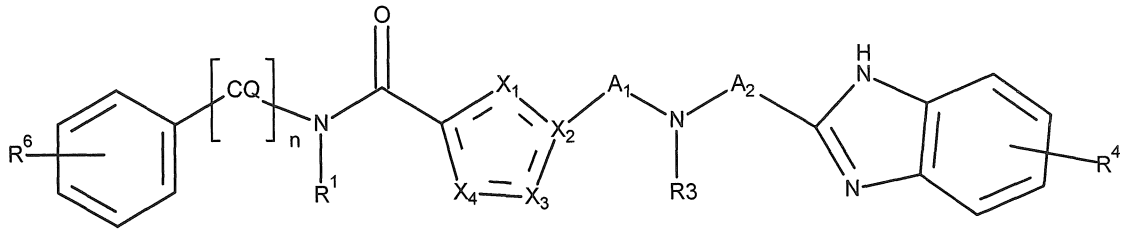
hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A-5a và A-5b:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (A-I) và (A-II) như được xác định ở trên, trong đó xycl là aryl được thế, được chọn từ phenyl được thế, tạo ra hợp chất có công thức (A-Va) hoặc (A-Vb), tương ứng:



(A-Va)



(A-Vb)

trong đó Q, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, R^3, A^1, A^2, Y^2, R^4 và n có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (A-I) và (A-II) và trong đó

R^6 có nghĩa như được xác định ở trên và cụ thể là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydroxy,
- halogen, tốt hơn là F và Cl, tốt hơn là F,
- xyano,

- alkyl tùy ý được thế,

- amino tùy ý được thế, như ($-NH_2$) hoặc mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dimetylamino,

- axyl tùy ý được thế,

- alkoxy tùy ý được thế, tốt hơn là metoxy, di-flometoxy và triflometoxy,

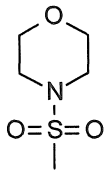
- aryloxy tùy ý được thế,

- heteroxyclyloxy tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế, và

- heteroxyclylyl tùy ý được thế, tốt hơn là pyrolininyl, morpholinyl, và piperazinyl tùy ý được thế,

- nhóm sulfonyl tùy ý được thế, như tốt hơn là sulfonyl được thế heteroxyclyl, tốt hơn là có công thức:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

Tốt hơn nữa là R^6 có nghĩa là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn là R^6 là 1 phần tử thế, được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydroxy,

- halogen, tốt hơn là F và Cl, tốt hơn là F,

- xyano,

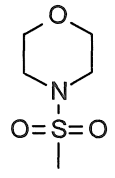
- alkyl tùy ý được thế,

- amino tùy ý được thế, như ($-NH_2$) hoặc mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dimetylamino,

- alkoxy tùy ý được thế, tốt hơn là metoxy, di-flometoxy và triflometoxy,

- heteroxyclylyl tùy ý được thế, tốt hơn là pyrolininyl, morpholinyl, và piperazinyl tùy ý được thế, và

- nhóm sulfonyl tùy ý được thế, như tốt hơn là sulfonyl được thế heteroxyclyl, tốt hơn là có công thức:



;

Thậm chí tốt hơn nữa là R^6 là 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là F và Cl, tốt hơn là F,

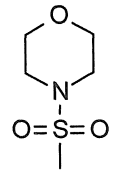
- xyano,

- amino tùy ý được thế, như ($-NH_2$) hoặc mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dimetylamino,

- alkoxy tùy ý được thế, tốt hơn là metoxy, di-flometoxy và triflometoxy,

- heteroxyclylyl tùy ý được thế, tốt hơn là pyrolininyl, morpholinyl, và piperazinyl tùy ý được thế, và

- nhóm sulfonyl tùy ý được thế, như tốt hơn là sulfonyl được thế heteroxyclyl, tốt hơn là có công thức:



.

Phương án A-6:

Phương án khác được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới theo bất kỳ một trong các phương án nói trên hoặc theo công thức bất kỳ trong số công thức (A-I), (A-II), (A-IIIa), (A-IIIb), (A-IVa), (A-IVb), (A-IVc), (A-IVd), (A-Va) và (A-Vb) như được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Phương án (A-6a):

X^1 là N

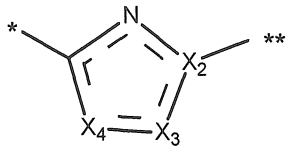
và trong đó một hoặc hai nguyên tử khác loại X khác (X^2, X^3, X^4) có mặt, và trong đó:

X^2 là C hoặc N;

X^3 là C, N, S hoặc O; và

X^4 là C hoặc N,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

với điều kiện là trong trường hợp có hai nguyên tử khác loại cả hai được chọn là N hoặc một là N và một (ngoại trừ X^2) là O;

và trong đó X^3 và X^4, khi có nghĩa là C hoặc N, có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro (với X^4 = C) hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6b):

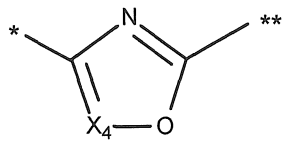
X^1 là N,

X^2 là C và

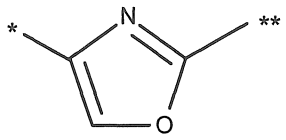
X^3 là O; và

X_4 là C hoặc N,

tạo ra nhóm

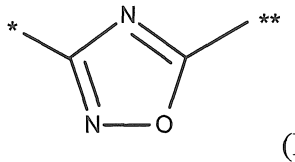


như tốt hơn là nhóm



(Phương án (A-6b-1)

hoặc nhóm



(Phương án (A-6b-2)

trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1; và trong đó

X^4 (là C hoặc N) có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro (với X^4 = C) hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6c):

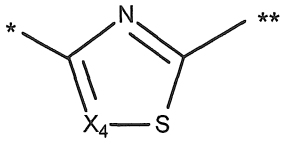
X^1 là N,

X^2 là C và

X^3 là S; và

X_4 là C hoặc N, tốt hơn là C,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

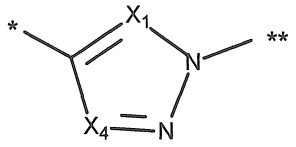
và trong đó

X^4 có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro (với X^4 = C) hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6d):

cả X^2 và X^3 là N,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1; và trong đó

X^1 và X^4 là C;

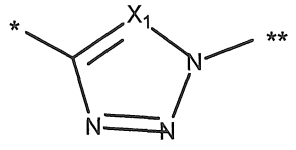
và trong đó X^1 và/hoặc X^4 độc lập có thể mang hydro hoặc phần tử thế khác, như tốt hơn là phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6e):

X^1 là C, và

X^2, X^3 và X^4 là N,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1; và trong đó

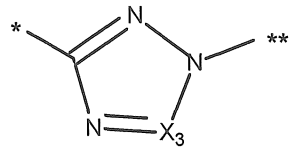
X^1 có thể mang hydro hoặc phần tử thế khác như tốt hơn là phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6f):

X^1, X^2 và X^4 là N, và

X^3 là C,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1; và trong đó

X^3 có thể mang hydro hoặc phần tử thế khác, như phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án (A-6g):

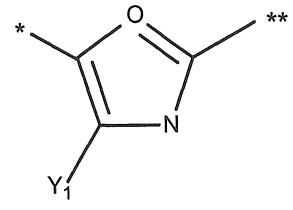
X^1 là O,

X^2 là C,

X^3 là N, và

X^4 là C,

tạo ra nhóm



trong đó

Y^1 là

- hydro hoặc

- phần tử thế tùy ý đối với X^4; và

* chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

Phương án (A-6h):

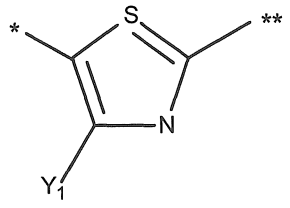
X^1 là S,

X^2 là C,

X^3 là N, và

X^4 là C,

tạo ra nhóm



trong đó

Y^1 là

- hydro hoặc

- phần tử thế tùy ý đối với X^4; và

* chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

Được ưu tiên đặc biệt là theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này phần tử thế tùy ý khác của X^1, X^3 và X^4 cũng được chỉ ra là Y^1 hoặc tương ứng với phần tử thế Y^1 như được sử dụng trong bản mô tả này và được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là Cl và F, tốt hơn nữa là Cl, và

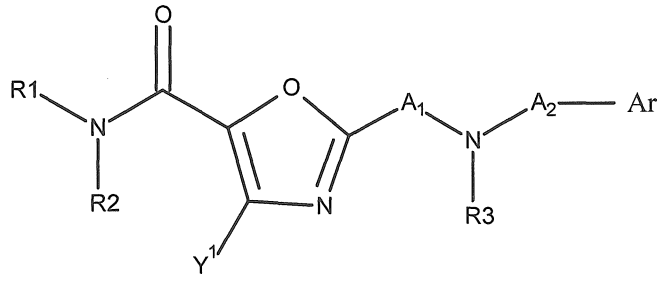
- alkyl tùy ý được thế, như C_1-C_3-alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể được thế bằng 1 đến 3 halogen hoặc bằng nhóm metylen; như tốt hơn là nhóm metyl, nhóm iso-propyl, nhóm CF_3 hoặc nhóm etyl được thế metylen


, trong đó * chỉ ra vị trí liên kết.

Phương án khác được ưu tiên trên cơ sở các phương án nói trên A-6g và A-6h:

Phương án khác được ưu tiên 2a:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới theo phương án nói trên A-6g và công thức (I) như được xác định ở trên, trong đó X là O, tạo ra hợp chất có công thức (IIa):

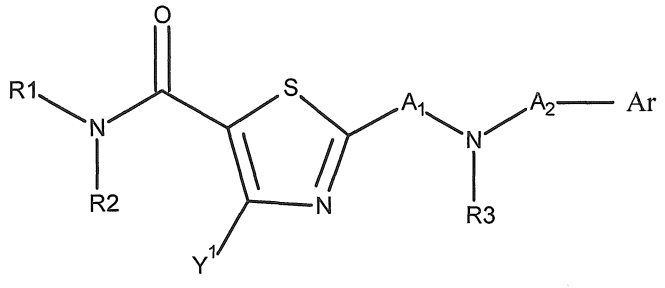


(IIa)

trong đó R^1, R^2, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định ở trên; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 2b:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất mới theo phương án nói trên A-6h và công thức (I) như được xác định ở trên, trong đó X là S, tạo ra hợp chất có công thức (IIb):

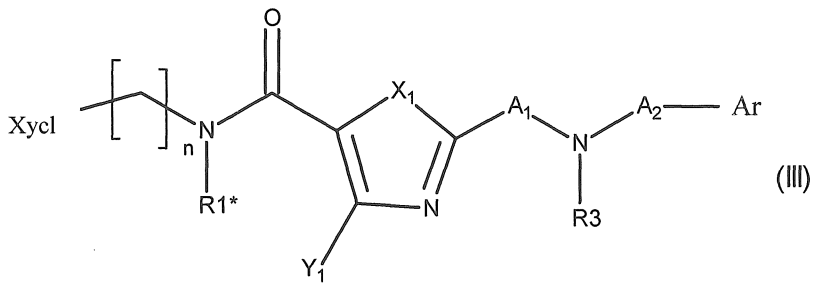


(IIb)

trong đó R^1, R^2, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định ở trên đối với công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh với một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3:

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất như được xác định ở trên là phương án A-6g và A-6h, phương án 2a và phương án 2b, trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch thẳng, như được xác định ở trên, được thế bằng nhóm vòng "xycl", được ký hiệu là R^{2*}; tạo ra hợp chất có công thức (III):



(III)

,

trong đó "xycl" được chọn từ:

- aryl tùy ý được thế, như được xác định ở trên,

- heteroaryl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, và

- heteroxyclyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên,

tốt hơn là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, như được xác định ở trên;

n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và

R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) được chọn từ:

- hydro,

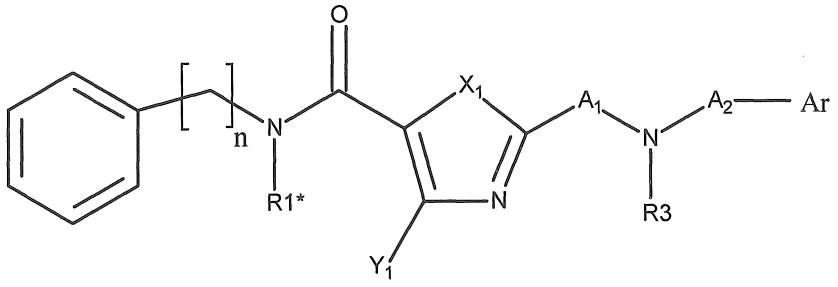
- alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên,

tốt hơn là hydro và alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3a:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (3a) theo sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là phương án A-6g và A-6h, phương án 2a, phương án 2b và phương án 3 và cụ thể đối với hợp chất có công thức (III) ở trên, trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch thẳng, như được xác định ở trên, được thế bằng nhóm vòng "xycl", được ký hiệu là R^{2*}; được chọn từ aryl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, cụ thể như nhóm phenyl tùy ý được thế tạo ra hợp chất có công thức (IIIa):



(IIIa)

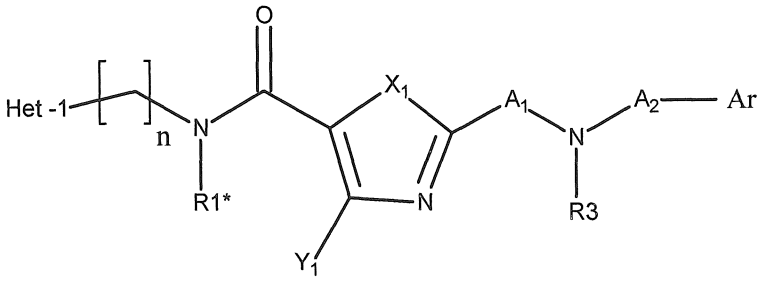
trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và vòng phenyl có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn là 1 phần tử thế như được xác định ở trên, tốt hơn là phần tử thế của vòng phenyl được chọn từ halogen và hydroxy; và

R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định đối với công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b:

Phương án được ưu tiên khác (3b) theo sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là phương án A-6g và A-6h, phương án 2a, phương án 2b, phương án 3 và phương án 3a và cụ thể đối với hợp chất có công thức (III) ở trên, trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch thẳng, như được xác định ở trên, được thế bằng nhóm vòng "xycl" tùy ý được thế vòng dị vòng như được xác định ở trên, "Het-1", tạo ra hợp chất có công thức (IIIb):



(IIIb)

với Het-1 được chọn từ:

- heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh ngưng tụ tùy ý, tùy ý được thế như được xác định ở trên, hoặc

- heteroxyclyl béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroxyclyl béo 6 cạnh, mỗi nhóm như được xác định ở trên,

trong đó nhóm Het-1 chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại tương đồng hoặc khác nhau được chọn từ N, O và S, tốt hơn là được chọn từ N và O, tốt hơn nữa là N; và

nhóm Het-1 có thể mang từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn là 1 phần tử thế như được xác định ở trên, tốt hơn là được chọn từ halogen, xyano, alkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, alkoxy tùy ý được thế, nhóm hydroxyl (-OH), nhóm oxo (=O), nhóm carboxyl [-(C=O)-OH], nhóm heteroxyclyl như được xác định ở trên, nhóm aminocacbonyl, nhóm amino tùy ý được thế;

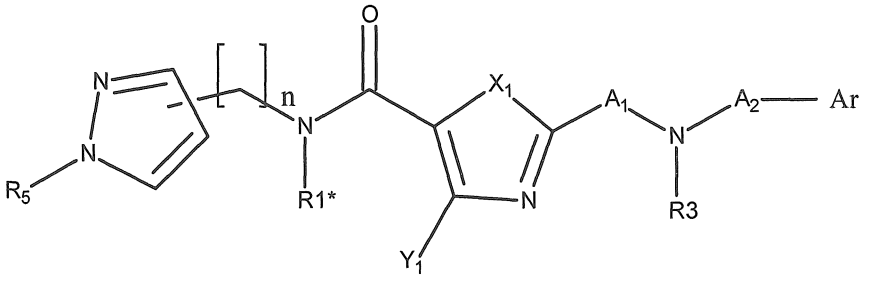
n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và

R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 ở trên và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-a:

Phương án được ưu tiên khác (3b-a) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là pyrazolyl tùy ý được thế, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IIIb-a):



(IIIb-a)

trong đó R^5 là hydro hoặc alkyl như được xác định ở trên, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl,

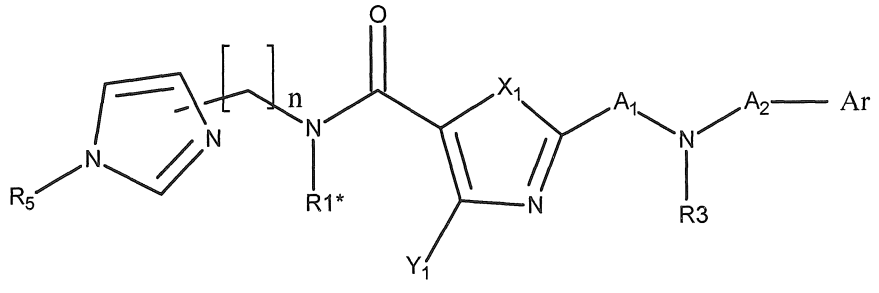
n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và

R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và trong đó vòng pyrazolyl có thể mang 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-b:

Phương án được ưu tiên khác (3b-b) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là imidazolyl tùy ý được thế, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IIIb-b):



(IIIb-b)

,

trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl như được xác định ở trên, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl,

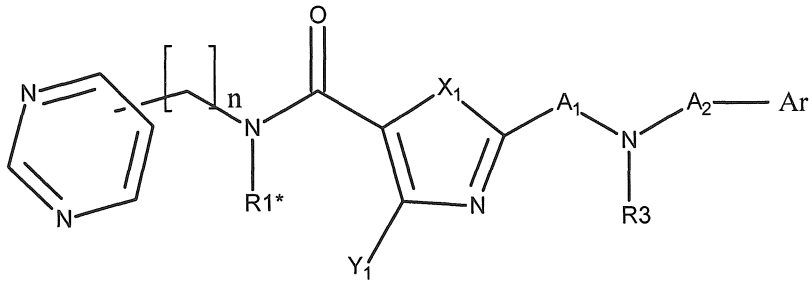
n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và

R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và trong đó vòng imidazolyl có thể mang 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-c:

Phương án được ưu tiên khác (3b-c) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là pyrimidinyl tùy ý được thế, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IIIb-c):



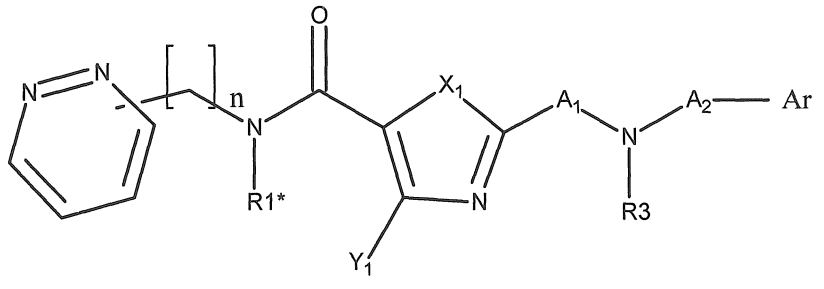
(IIIb-c)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và trong đó vòng pyrimidinyl có thể mang 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-d:

Phương án được ưu tiên khác (3b-d) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là pyridazinyl tùy ý được thế, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IIIb-d):



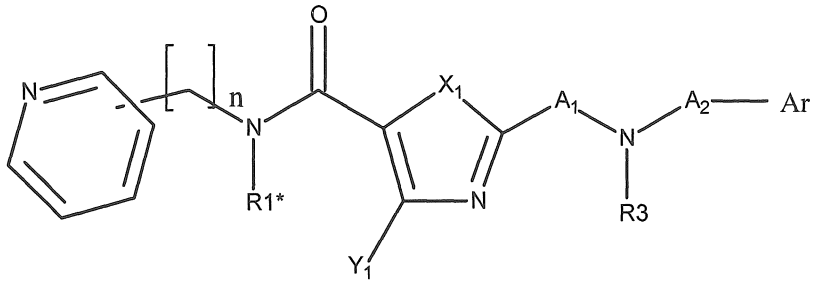
(IIIb-d)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và trong đó vòng pyridazinyl có thể mang 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-e:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (3b-e) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là pyridinyl tùy ý được thế, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IIIb-e):



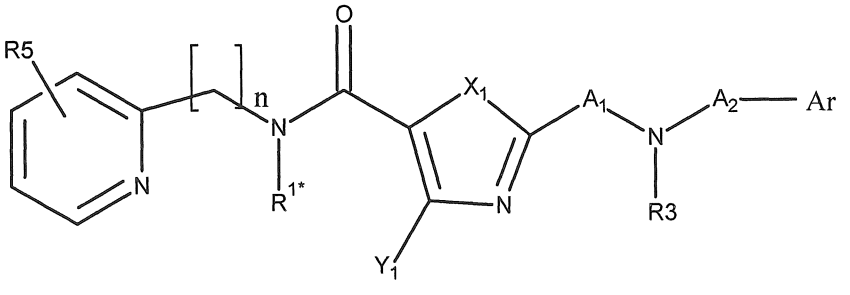
(IIIb-e)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và trong đó vòng pyridinyl có thể mang 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-f:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (3b-f) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb) ở trên, trong đó Het-1 được chọn từ pyridinyl được thế, tạo ra hợp chất có công thức (IIIb-f):



(IIIb-f)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định ở trên, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh phương án 3 và 3b ở trên, và

trong đó R^5 là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ:

- hydro

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F,

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl

- hydroxy, và

- alkoxy, tốt hơn là metoxy;

tốt hơn nữa là R^5 là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, có thể độc lập được chọn từ:

- hydro,

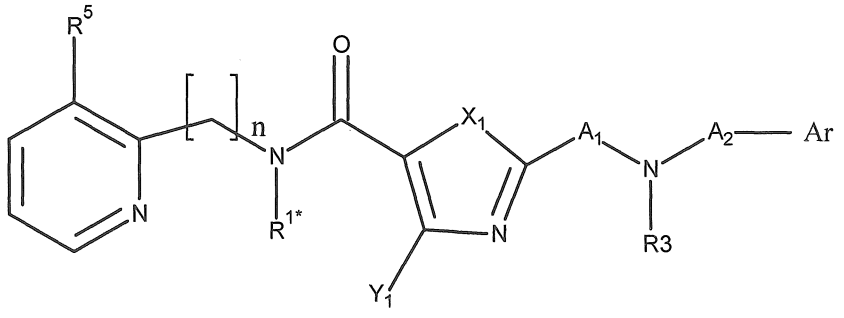
- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F, và

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 3b-g:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (3b-g) theo sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3b và có công thức (IIIb), cụ thể theo phương án 3b-f và công thức (IIIb-f), tạo ra hợp chất có công thức (IIIb-g):



(IIIb-g)

trong đó n, R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định đối với phương án 3b-f, và trong đó R^5 được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F,

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl

- hydroxy,

- alkoxy, tốt hơn là metoxy;

tốt hơn nữa là R^5 được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F, và

- C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl; và

X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và trong bất kỳ một trong số các phương án như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể như được mô tả theo ngữ cảnh phương án (IIIb-f) ở trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

Được ưu tiên cụ thể rằng trong hợp chất như được xác định trong công thức (A-I) và (I) cũng như trong phương án A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 và A-6a đến A-6h và phương án 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f và 3b-g ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl được thế mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng bằng nhóm vòng "xycl". Nhóm alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng này nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh–$[CQ]_n$- với Q = H hoặc C_1-C_4-alkyl, được thế bằng nhóm vòng "xycl". Cụ

thể khi một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch nhánh $-[CQ]_n-$ với Q = C_1-C_4-alkyl, có thể và được ưu tiên rằng nhóm alkyl của Q tạo ra gốc alkyl vòng ở dạng vòng ngưng tụ có nhóm vòng "xycl". Theo đó "gốc alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng (được thế bằng nhóm vòng "xycl") được chọn từ:

- nhóm alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là được chọn từ:

- metylen,

- etan-1,2-diyl,

- etan-1,1-diyl,

- propan-1,3-diyl,

- propan-1,1-diyl,

- propan-1,2-diyl, và

- propan-2,2-diyl; hoặc

- (cụ thể với Q là C_1-C_4-alkyl tạo thành) nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là được chọn từ:

- xyclopropan và

- xyclohexan;

trong phương án khác được ưu tiên có thể tốt hơn là tạo ra vòng hai vòng ngưng tụ với xycl là nhóm Het-1 được chọn từ heteroaryl 6 cạnh như được xác định ở trên.

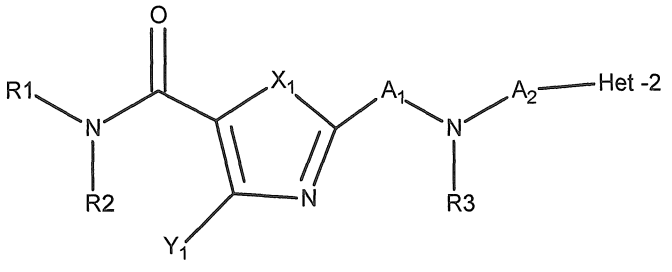
Được ưu tiên hơn là gốc alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, như được xác định ở trên. Thậm chí tốt hơn nữa là gốc alkandiyl tùy ý được thế này được chọn từ nhóm bao gồm metylen, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl và propan-2,2-diyl; tốt hơn nữa là metylen hoặc etan-1,2-diyl; được ưu tiên nhất là metylen.

Theo mỗi phương án được đề cập ở trên A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 và A-6a đến A-6h và phương án 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f và 3b-g R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, X^1, Y^1, R^3, A^1, A^2 và Ar có thể có nghĩa như được xác định trong công thức (A-I) hoặc (I)

và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể như được xác định theo ngữ cảnh phương án 2 ở trên, và 4, 4a, 4b, 4c và 4d dưới đây.

Phương án 4:

Phương án theo sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất như được xác định ở trên, cụ thể như hợp chất của phương án A-6g và A-6h và phương án khác trên cơ sở của chúng như được xác định ở trên, trong đó Ar là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, như được xác định ở trên, "Het-2", tạo ra hợp chất có công thức (IV):



(IV)

,

với Het-2 được chọn từ:

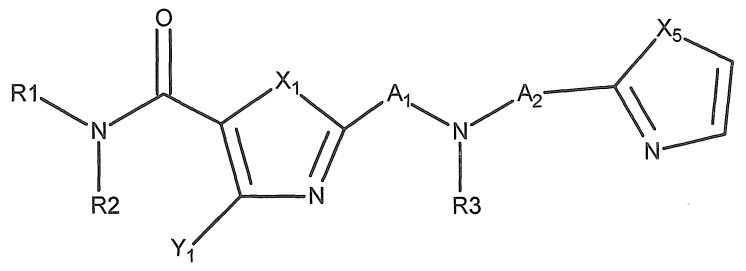
- heteroaryl đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, và

- heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, như được xác định ở trên, có thể được ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với;

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 4a:

Phương án khác (4a) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể như hợp chất của phương án A-6g và A-6h và phương án khác trên cơ sở của chúng như được xác định ở trên và cụ thể đối với hợp chất có công thức (IV) ở trên, trong đó Ar là heteroaryl "Het-2" một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế được chọn từ heteroaryl đơn vòng 5 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IVa):



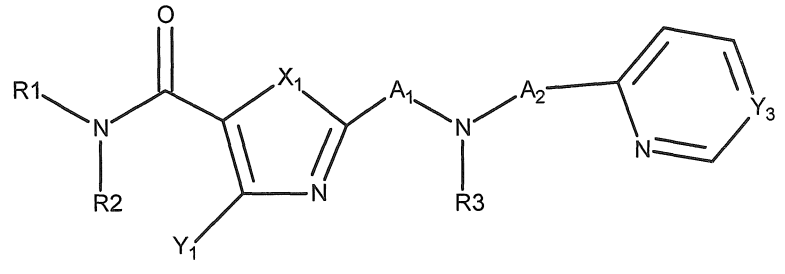
(IVa)

,

trong đó X^5 là S hoặc N-R^7 với R^7 có nghĩa như được xác định ở trên đối với R^5, cụ thể là R^5 trong phương án 3b-a và 3b-b, và trong đó vòng heteroaryl 5 cạnh của Het-2 có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế khác, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế khác, như được xác định ở trên; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 4b:

Phương án khác (4b) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể như hợp chất của phương án A-6g và A-6h và phương án khác trên cơ sở của chúng như được xác định ở trên và cụ thể đối với hợp chất có công thức (IV) ở trên, trong đó Ar là heteroaryl "Het-2" một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế được chọn từ heteroaryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IVb):



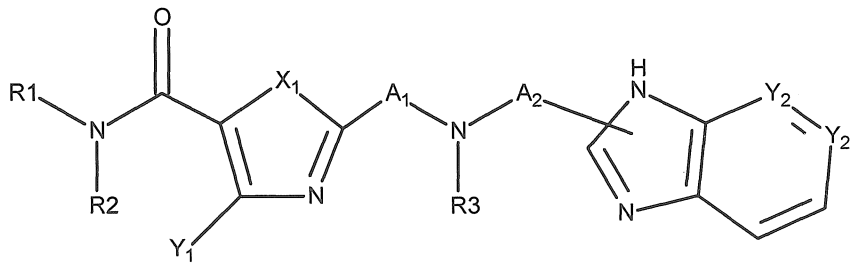
(IVb)

trong đó Y^3 là C hoặc N, và trong đó vòng heteroaryl 6 cạnh của Het-2 có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, như được xác định ở trên; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 4c:

Phương án khác (4c) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể như hợp chất của phương án A-6g và A-6h và phương án khác trên cơ sở của chúng như được xác định ở trên và cụ thể đối với hợp chất có công thức (IV)

ở trên, trong đó Ar là heteroaryl "Het-2" một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế được chọn từ heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tạo ra ví dụ hợp chất có công thức (IVc):



(IVc)

với

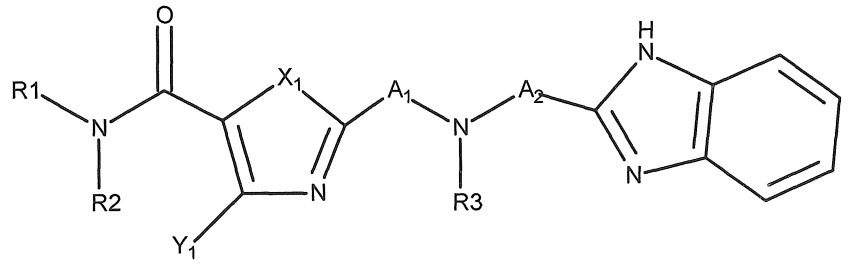
- cả hai Y^2 là C hoặc

- một Y^2 là N và một Y^2 là C, và

trong đó vòng heteroaryl hai vòng của Het-2 có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, như được xác định ở trên, và trong đó vòng heteroaryl hai vòng tùy ý được thế của Het-2 có thể ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với; hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án 4d:

Phương án khác (4d) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này, cụ thể như hợp chất của phương án A-6g và A-6h và phương án khác trên cơ sở của chúng như được xác định ở trên và cụ thể đối với hợp chất có công thức (IV) và (IVc) ở trên, trong đó Ar là heteroaryl "Het-2" một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế được chọn từ heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, được chọn từ benzimidazolyl, như được xác định ở trên, tạo ra hợp chất có công thức (IVd):



(IVd)

trong đó vòng benzimidazolyl của Het-2 có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, như được xác định ở trên, và

trong đó vòng benzimidazolyl của Het-2 có thể ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với;

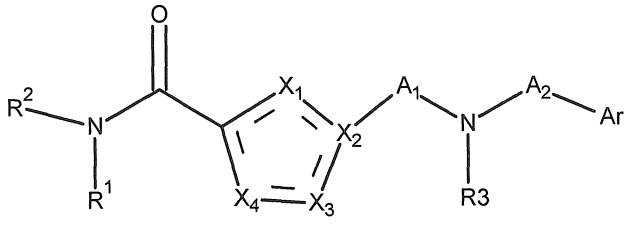
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo mỗi phương án được đề cập ở trên 4, 4a, 4b, 4c và 4d, các phần tử thế R^1, R^2, X^1, Y^1, R^3, A^1 và A^2 còn lại có thể có nghĩa như được xác định trong công thức (I) và như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể như được xác định trong công thức (I) và theo ngữ cảnh phương án 2 ở trên, và phương án 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f và 3b-g ở trên.

Phương án:

Phương án B-2a:

Phương án được ưu tiên đặc biệt (B-2a) đề xuất hợp chất có công thức (B-IIa):



(B-IIa)

trong đó 1 đến 3 nguyên tử khác loại X (X^1, X^2, X^3 và/hoặc X^4) có mặt, trong đó X^1 đến X^4 có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C, N, S và O. Tốt hơn là trong công thức (B-IIa) có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại X, trong đó:

X^1 là C, N, S hoặc O;

X^2 là C hoặc N;

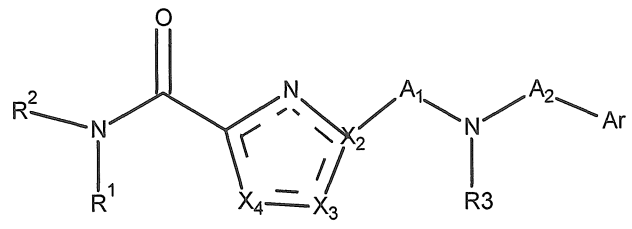
X^3 là C, N, S hoặc O; và

X^4 là C, N, S hoặc O, tốt hơn là X^4 là C, N hoặc S,

và trong đó X^1, X^3 và X^4 có nghĩa C hoặc N có thể mang phần tử thế khác.

Phương án B-2a-a:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-2a-a) đề xuất hợp chất có công thức (B-IIa) ở trên, trong đó X^1 là N, tạo ra hợp chất có công thức (B-IIa-a):



(B-IIa-a)

trong đó một hoặc hai nguyên tử khác loại X khác (X^2, X^3, X^4) có mặt, và trong đó:

X^2 là C hoặc N;

X^3 là C, N, S hoặc O; và

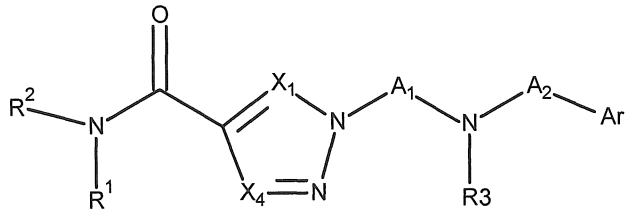
X^4 là C hoặc N;

với điều kiện là trong trường hợp có hai nguyên tử khác loại cả hai được chọn là N hoặc một là N và một (ngoại trừ X^2) là O; và

trong đó X^3 và X^4 có nghĩa C hoặc N có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án B-2a-b:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-2a-b) đề xuất hợp chất có công thức (B-IIa) ở trên, trong đó cả hai X^2 và X^3 là N, tạo ra hợp chất có công thức (B-IIa-b):

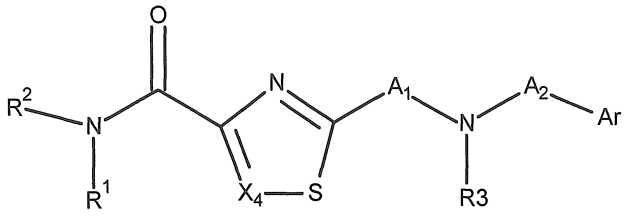


(B-IIa-b)

với X^1 và X^4 là C; và trong đó X^1 và/hoặc X^4 có thể mang hydro hoặc phần tử thế khác, như tốt hơn là phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

Phương án B-2a-c:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-2a-c) đề xuất hợp chất có công thức (B-IIa) hoặc (B-IIa-a) ở trên, trong đó X^1 là N, X^2 là C và X^3 là S, tạo ra hợp chất có công thức (B-IIa-c):

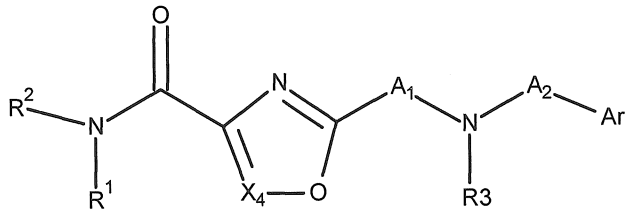


(B-IIa-c)

trong đó X^4 là C hoặc N, tốt hơn là C, có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế.

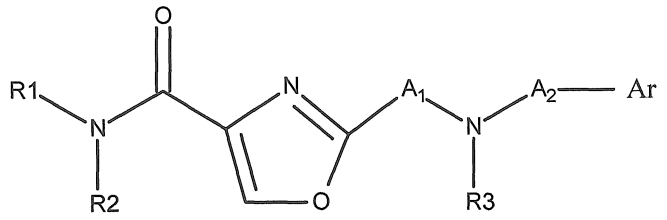
Phương án B-2a-d:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-2a-d) đề xuất hợp chất có công thức (B-IIa) hoặc (B-IIa-a) ở trên, trong đó X^1 là N, X^2 là C và X^3 là O, tạo ra hợp chất có công thức (IIa-d):



(B-IIa-d)

trong đó X^4 là C hoặc N, và có thể mang phần tử thế khác, như tốt hơn là hydro hoặc phần tử thế như được xác định ở trên đối với heteroaryl được thế; tạo ra hợp chất có công thức (B-IIa-d-1):

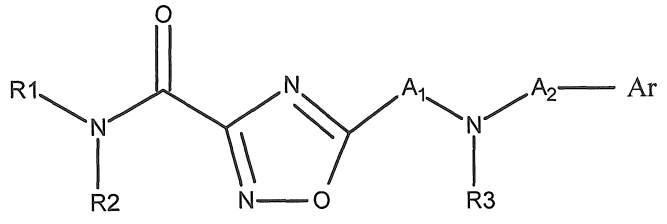


(B-IIa-d-1)

,

trong đó X^4 là C có thể mang hydro hoặc phần tử thế khác, và được ưu tiên; hoặc

tạo ra hợp chất có công thức (B-IIa-d-2):



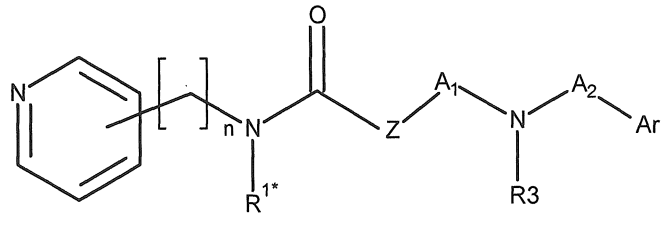
(B-IIa-d-2)

,

trong đó X^4 là N có thể mang phần tử thế khác.

Phương án B-3b-e:

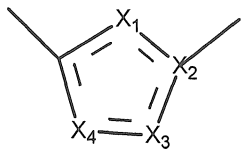
Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-3b-e) theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (B-IIIb-e):



(B-IIIb-e)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định trong phương án ở trên, cụ thể như được xác định đối với công thức (I), và trong đó vòng pyridinyl có thể mang 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác như được xác định ở trên, và

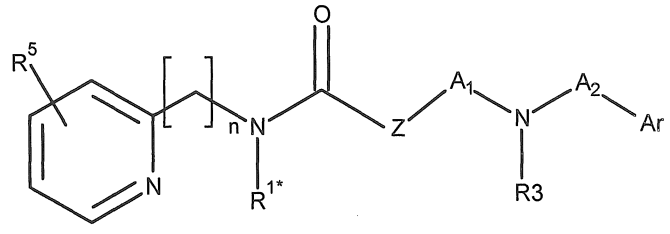
R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, và trong đó Z có nghĩa là vòng 5 cạnh dị vòng như được xác định trong công thức (A-I)



và như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h, tốt hơn là như được xác định trong công thức (A-I) và trong phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Phương án B-3b-f:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-3b-f) theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (B-IIIb-f):



(B-IIIb-f)

trong đó n là số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3 như 1, 2 hoặc 3, 1 được ưu tiên hơn; và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định trong phương án ở trên, cụ thể như được xác định đối với công thức (I), và

trong đó R^5 là từ 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F,

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl

- hydroxy,

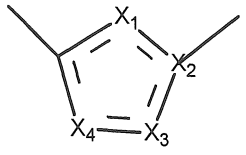
- alkoxy, tốt hơn là metoxy;

tốt hơn là R^5 được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F, và

- C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl; và

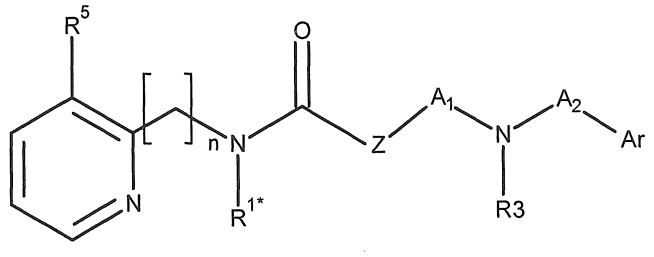
R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, và trong đó Z có nghĩa là vòng 5 cạnh dị vòng như được xác định trong công thức (A-I):



và như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h, tốt hơn là như được xác định trong công thức (A-I) và trong phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Phương án B-3b-g:

Phương án được ưu tiên đặc biệt khác (B-3b-g) theo sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (B-IIIb-g):



(B-IIIb-g)

,

trong đó n và R^1 hoặc R^2 còn lại (được ký hiệu là R^{1*}) có nghĩa như được xác định đối với phương án B-3b-f, và trong đó R^5 được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F,

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl

- hydroxy,

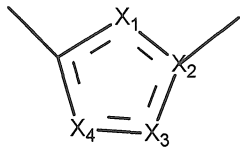
- alkoxy, tốt hơn là metoxy;

tốt hơn nữa là R^5 được chọn từ:

- halogen, tốt hơn là Cl hoặc F, tốt hơn nữa là F, và

- C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là metyl, hoặc triflometyl; và

R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, và trong đó Z có nghĩa là vòng 5 cạnh dị vòng như được xác định trong công thức (A-I):



và như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h, tốt hơn là như được xác định trong công thức (A-I) và trong phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Được đặc biệt ưu tiên là trong hợp chất có công thức (A-I) và như được xác định trong phương án A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 và A-6a đến A-6h và trong phương án B-3b-e, B-3b-f và B-3b-g ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng được thế bằng nhóm vòng "xycl", bao gồm nhóm $-[CQ]_n-$ với Q = H hoặc C_1-C_4-alkyl, gốc alkyl tạo thành là:

- nhóm alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là được chọn từ:

- metylen,

- etan-1,2-diyl,

- etan-1,1-diyl,

- propan-1,3-diyl,

- propan-1,1-diyl,

- propan-1,2-diyl, và

- propan-2,2-diyl; hoặc

- (cụ thể với Q là C_1-C_4-alkyl tạo thành) nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là được chọn từ:

- xyclopropan và

- xyclohexan;

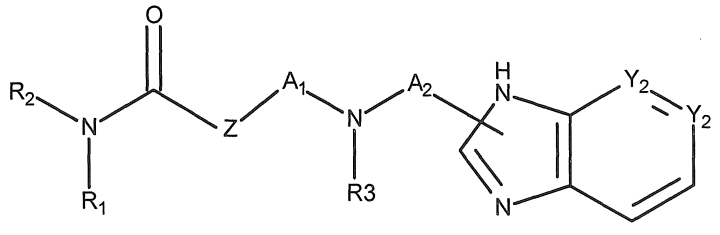
trong phương án khác được ưu tiên có thể tốt hơn là tạo ra vòng hai vòng ngưng tụ với xycl là heteroaryl 6 cạnh như được xác định ở trên.

Được ưu tiên hơn là gốc alkandiyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên. Thậm chí tốt hơn nữa là gốc alkandiyl tùy ý được thế này được chọn từ nhóm bao gồm metylen, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl và propan-2,2-diyl; tốt hơn nữa là metylen hoặc etan-1,2-diyl; được ưu tiên nhất là metylen.

Theo mỗi phương án được đề cập ở trên B-3b-e, B-3b-f và B-3b-g R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, Z, R^3, A^1, A^2 và Ar có thể có nghĩa như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Phương án B-4c:

Phương án khác được ưu tiên đặc biệt (B-4c) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này và cụ thể đối với hợp chất có công thức (B-IVc):



(B-IVc)

với

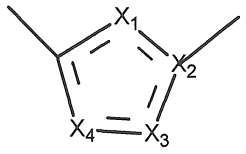
- cả hai Y^2 là C hoặc

- một Y^2 là N và một Y^2 là C, và

trong đó vòng heteroaryl hai vòng có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, như được xác định ở trên (ví dụ như được xác định đối với R^4 ở trên), và trong đó vòng heteroaryl hai vòng

tùy ý được thế có thể ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với.

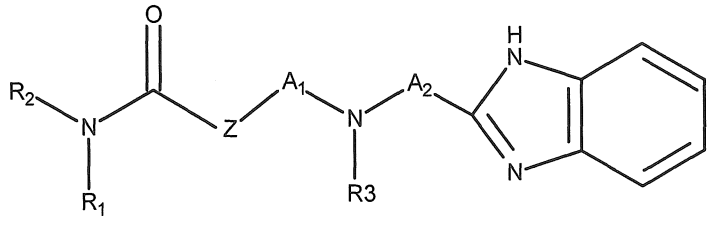
Z có nghĩa là vòng 5 cạnh dị vòng như được xác định trong công thức (A-I):



và như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h, tốt hơn là như được xác định trong công thức (A-I) và trong phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Phương án B-4d:

Phương án được ưu tiên đặc biệt khác (B-4d) đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này và cụ thể đối với hợp chất theo (B-IVc) ở trên, với heteroaryl hai vòng tùy ý được thế là benzimidazolyl, như được xác định ở trên, tạo ra hợp chất có công thức (B-IVd):



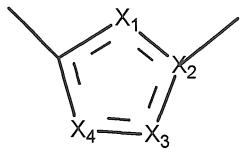
(B-IVd)

,

trong đó vòng benzimidazolyl có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, như được xác định ở trên (ví dụ như được xác định đối với R^4 ở trên), và

trong đó vòng benzimidazolyl có thể ngưng tụ với vòng được tạo ra bởi R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, và

Z có nghĩa là vòng 5 cạnh dị vòng như được xác định trong công thức (A-I):



và như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h, tốt hơn là như được xác định trong công thức (A-I) và trong phương án A-6a, A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d.

Theo mỗi phương án được đề cập ở trên B-4c và B-4d các phần tử thế R^1, R^2, Z, R^3, A^1 và A^2 còn lại có thể có nghĩa như được xác định theo ngữ cảnh của một trong số các phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể như được xác định theo ngữ cảnh phương án B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c và B-2a-d, cũng như B-3b-e, B-3b-f và B-3b-g ở trên.

Được đặc biệt ưu tiên là trong hợp chất theo sáng chế, cụ thể như trong hợp chất như được xác định trong công thức (A-I) và (I) và trong phương án A-2, A-3, A-3a, A-3b, A-4a, A-4b, A-4c, A-4d, A-5, A-5a, A-5b, A-6 và A-6a to A-6h và phương án 2, 3, 3a, 3b, 3b-a, 3b-b, 3b-c, 3b-d, 3b-e, 3b-f, 3b-g và 4, 4a, 4b, 4c và 4d cũng như B-2a, B-2a-a, B-2a-b, B-2a-c, B-2a-d, B-3b-e, B-3b-f, B-3b-g, B-4c và B-4d ở trên, mỗi A^1 và A^2 là alkandiyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, và giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ:

- metylen tùy ý được thế và

- etan-1,2-diyl tùy ý được thế, hoặc

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là vòng một vòng hoặc hai vòng 4 hoặc 6 cạnh, tốt hơn nữa là vòng 4 cạnh, như được xác định ở trên. Trong đó, tốt hơn nữa là:

- A^1 và A^2 là giống nhau và là metylen,

- A^1 và A^2 là giống nhau và là etan-1,2-diyl,

- A^1 là metylen và A^2 là tan-1,2-diyl,

- A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen,

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng béo 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là vòng 4 cạnh, và A^2 là metylen, hoặc

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng béo 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là vòng 4 cạnh, và A^2 là etan-1,2-diyl; tốt hơn nữa là

- A^1 và A^2 là giống nhau và là etan-1,2-diyl,

- A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen hoặc

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế, và A^2 là etan-1,2-diyl; thậm chí tốt hơn nữa là

- A^1 và A^2 là giống nhau và là etan-1,2-diyl, hoặc

- A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen.

Trong phương án khác được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế, từng phần tử thế có định nghĩa như sau đây trong mỗi trường hợp:

1. a) X^1 có nghĩa là O, X^3 có nghĩa là N và X^2 và X^4 có nghĩa là C và/hoặc

b) X^1 có nghĩa là N, X^3 có nghĩa là O và X^2 và X^4 có nghĩa là C và/hoặc

c) X^1 có nghĩa là N, X^3 có nghĩa là S và X^2 và X^4 có nghĩa là C và/hoặc

d) X^2 và X^4 có nghĩa là N và một trong số X^1 và X^3 có nghĩa là N và còn lại có nghĩa là C và/hoặc

e) X^1 và X^4 có nghĩa là N, X^2 có nghĩa là C và X^3 có nghĩa là O;

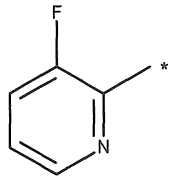
được ưu tiên đặc biệt là vòng 5 cạnh dị vòng được chọn từ oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazoly, oxadiazolyl cũng như isooxazolyl và isothiazolyl như được xác định trong phương án A-6b, A-6b-1, A-6b-2, A-6c, A-6d, A-6e, A-6f, A-6g và A-6h.

2. Y^1 có nghĩa là hydro, alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là C_1, C_2 hoặc C_3-alkyl, như được xác định ở trên, tốt hơn nữa là metyl.

3. n là 1

4. Q là H

5. Xycl là nhóm có công thức:



, trong đó * chỉ ra vị trí liên kết.

6. Một trong số R^1 và R^2 được ký hiệu là R^{1*} và là hydro và một trong số R^1 hoặc R^2 được ký hiệu là R^{2*} và được chọn từ hydro, và alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, tốt hơn là alkyl được thế aryl và alkyl được thế heteroaryl, trong đó mỗi phần tử thế aryl và heteroaryl có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, như được xác định ở trên. Được ưu tiên đặc biệt là ít nhất một trong số R^1 hoặc R^2 được ký hiệu là R^{2*} là metyl tùy ý được thế aryl hoặc metyl tùy ý được thế heteroaryl, được ưu tiên nhất là metyl tùy ý được thế heteroaryl và phenyl được thế.

7. A^1 và A^2 là alkandiyl tùy ý được thế và giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ:

- A^1 và A^2 là giống nhau và là metylen,

- A^1 và A^2 là giống nhau và là etan-1,2-diyl,

- A^1 là metylen và A^2 là etan-1,2-diyl,

- A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen,

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế, và A^2 là metylen, hoặc

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế, và A^2 là etan-1,2-diyl.

Được ưu tiên đặc biệt là A^1 là metylen hoặc etan-1,2-diyl và A^2 là etan-1,2-diyl, hoặc A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế và A^2 là etan-1,2-diyl.

8. R^3 là hydro hoặc alkyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, hoặc A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là hydro.

9. Ar có thể là Het-1 như được xác định ở trên, và tốt hơn là heteroaryl tùy ý được thế một vòng hoặc hai vòng, như được xác định ở trên, tốt hơn là benzimidazolyl tùy ý được thế như được xác định ở trên.

Theo phương án khác được ưu tiên R^1 và R^2 là khác nhau, với một nhóm là hydro và nhóm còn lại là alkyl tùy ý được thế. Tốt hơn nữa là, một trong số R^1 và R^2 là hydro và còn lại là gốc alkyl, được thế bằng

- nhóm aryl tùy ý được thế như được xác định ở trên, tốt hơn là bằng nhóm phenyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, hoặc

- bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế như được xác định ở trên, tốt hơn là bằng

- nhóm pyridinyl tùy ý được thế,

- nhóm pyridazinyl tùy ý được thế,

- nhóm pyrimidinyl tùy ý được thế,

- nhóm pyrazolyl tùy ý được thế,

- nhóm imidazolyl tùy ý được thế.

Thậm chí tốt hơn nữa là, một trong số R^1 và R^2 là hydro và còn lại là gốc alkyl, được thế bằng

- nhóm phenyl tùy ý được thế,

- nhóm pyridinyl tùy ý được thế,

- nhóm pyridazinyl tùy ý được thế,

- nhóm pyrimidinyl tùy ý được thế,

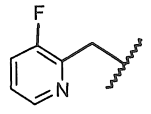
Tốt hơn nữa là, một trong số R^1 và R^2 là hydro và còn lại là gốc alkyl, được thế bằng

- nhóm phenyl tùy ý được thế, tốt hơn là nhóm phenyl được thế như được xác định ở trên, hoặc

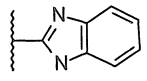
- nhóm pyridinyl tùy ý được thế,

trong đó nhóm pyridinyl tùy ý được thế là phần tử thế của gốc alkyl đối với một trong số R^1 và R^2 được ưu tiên nhất.

Tốt hơn nữa là nhóm pyridinyl được thế halogen cụ thể như nhóm pyridinyl được thế bằng một phần tử thế flo được chọn, cụ thể như nhóm có công thức:

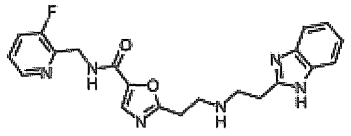
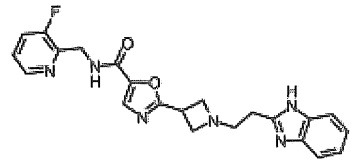
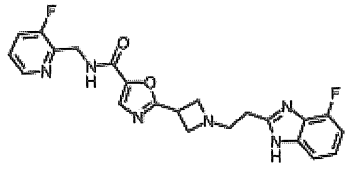
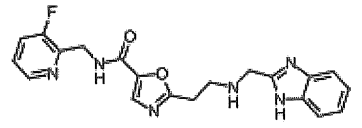
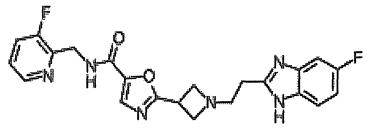
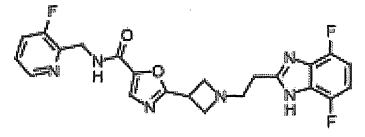
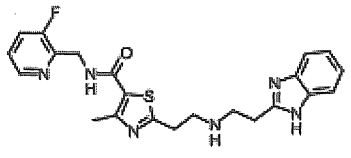
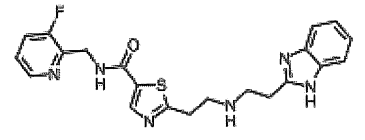


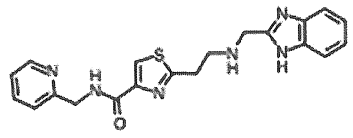
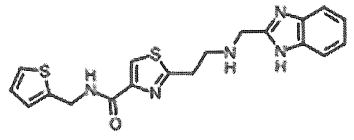
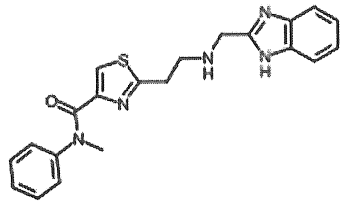
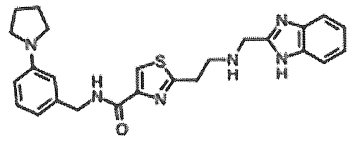
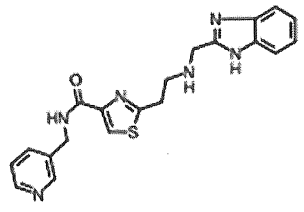
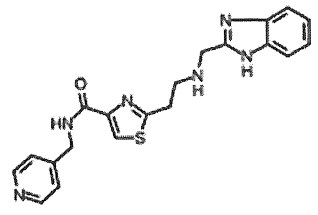
Được ưu tiên hơn là theo phương án như được xác định ở trên Ar có nghĩa là heteroaryl hai vòng, cụ thể như benzimidazol, cụ thể benzimidazol-2-yl có công thức:

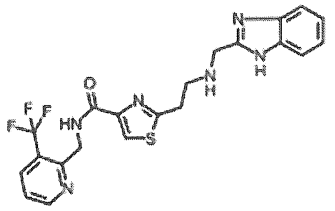
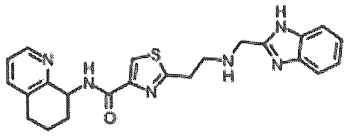
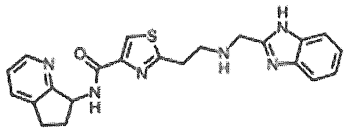
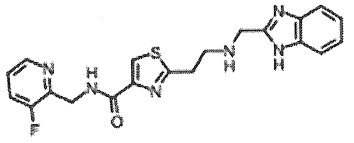
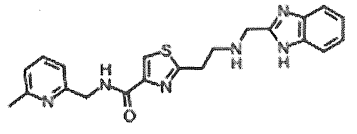
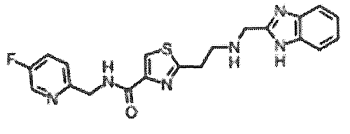


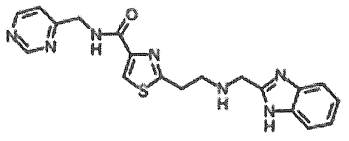
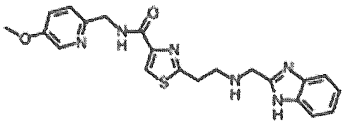
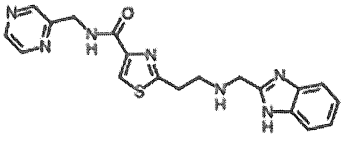
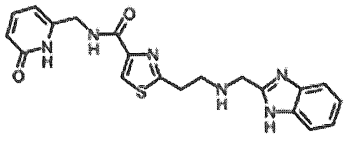
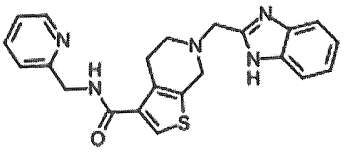
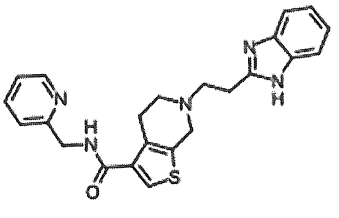
Được ưu tiên hơn là mỗi A^1 và A^2 trong bản mô tả này là alkandiyl tùy ý được thế, như được xác định ở trên, như tốt hơn nữa là bằng A^1 và A^2 giống nhau và metylen, hoặc A^1 và A^2 giống nhau và etan-1,2-diyl, hoặc A^1 là metylen và A^2 là etan-1,2-diyl, hoặc A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen, tốt hơn nữa là bằng A^1 và A^2 giống nhau và etan-1,2-diyl, hoặc bằng A^1 là etan-1,2-diyl và A^2 là metylen, hoặc trong đó A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng 4 cạnh tùy ý được thế, và A^2 là etan-1,2-diyl.

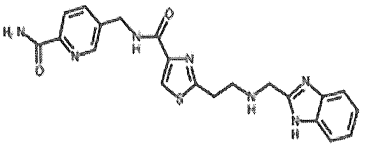
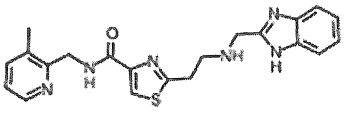
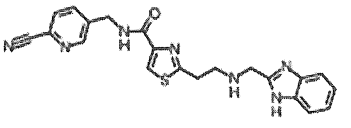
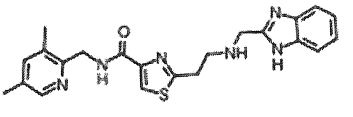
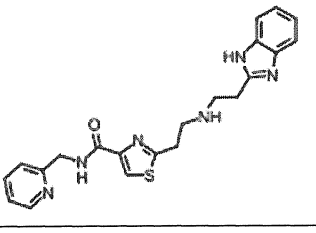
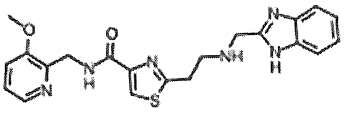
Cụ thể tốt hơn là hợp chất theo sáng chế được chọn từ hợp chất:

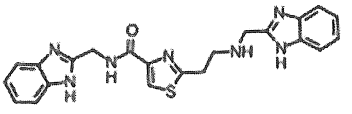
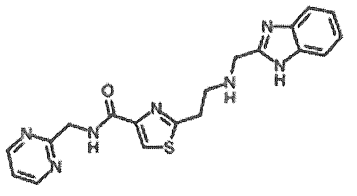
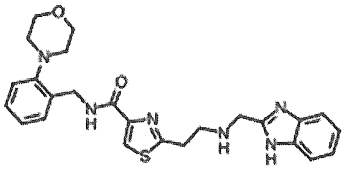
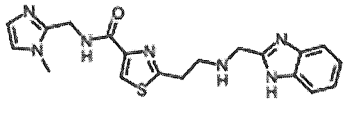
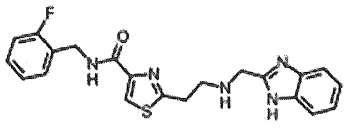
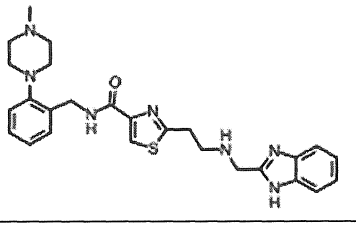
Ví dụ số	Cấu trúc	Ví dụ số	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

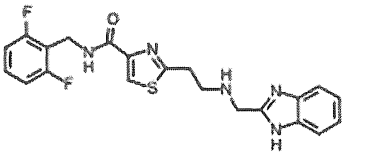
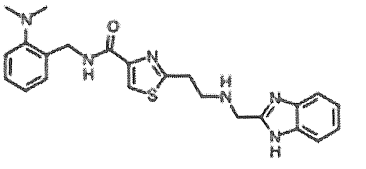
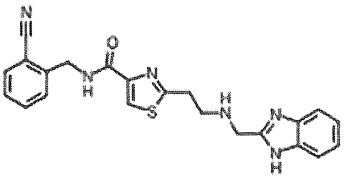
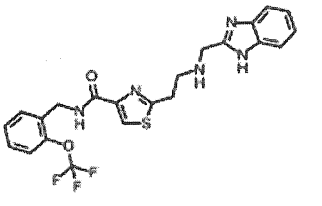
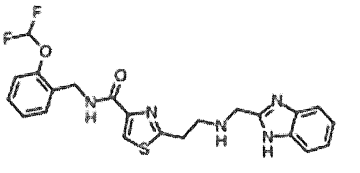
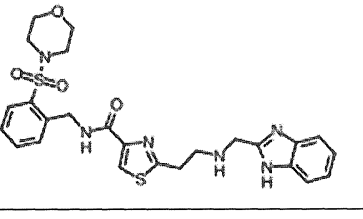
Ví dụ số	Cấu trúc
12	
16	
19	
21	
35	
36	

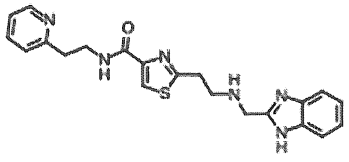
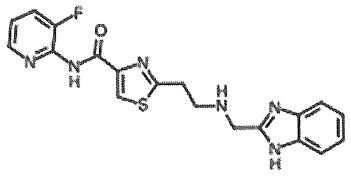
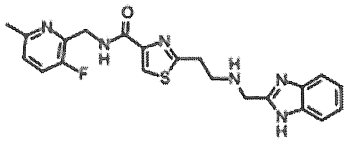
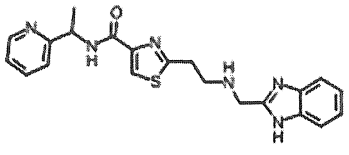
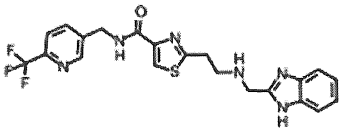
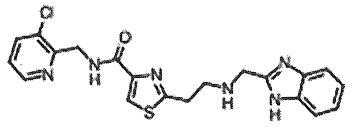
Ví dụ số	Cấu trúc
37	
38	
39	
40	
42	
43	

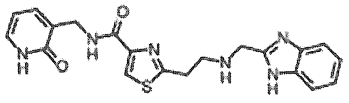
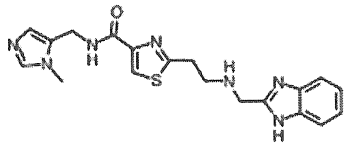
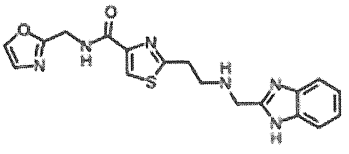
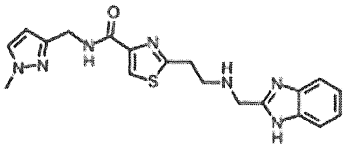
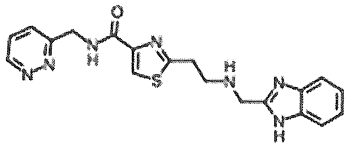
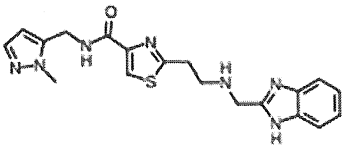
Ví dụ số	Cấu trúc
44	
45	
46	
47	
48	
49	

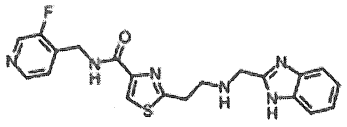
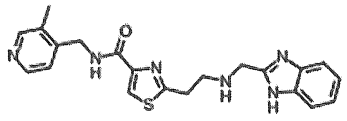
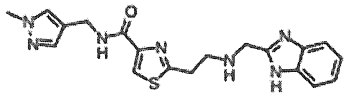
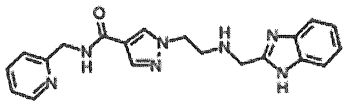
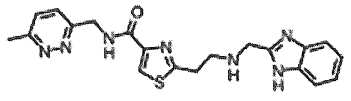
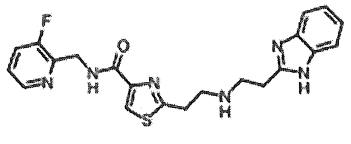
Ví dụ số	Cấu trúc
54	
55	
56	
57	
58	
59	

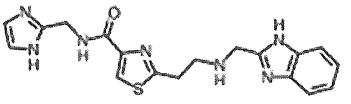
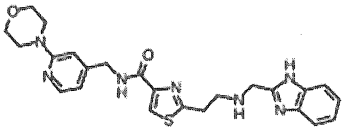
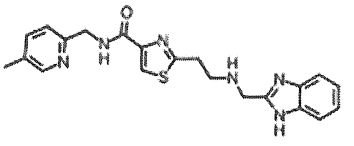
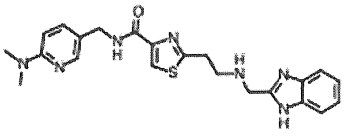
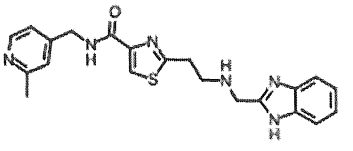
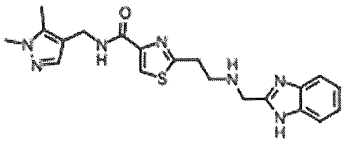
Ví dụ số	Cấu trúc
60	
61	
63	
64	
65	
68	

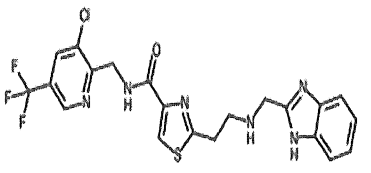
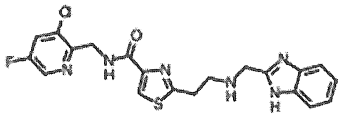
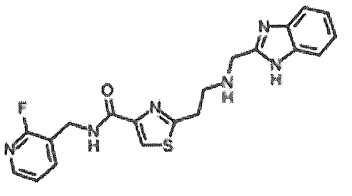
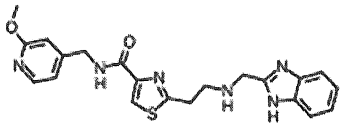
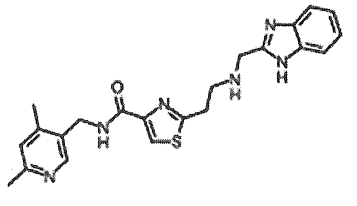
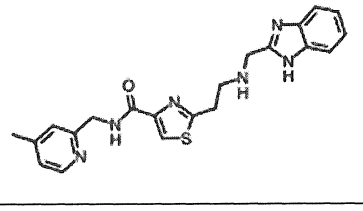
Ví dụ số	Cấu trúc
69	
70	
71	
72	
74	
75	

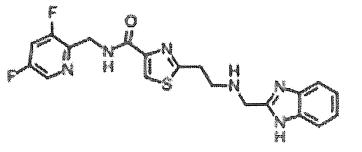
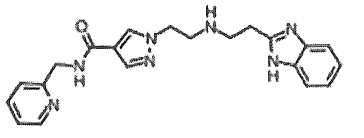
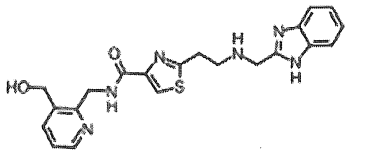
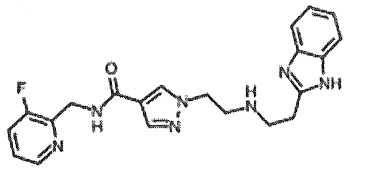
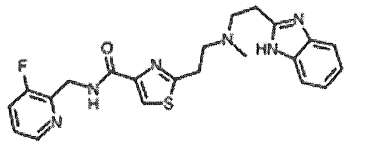
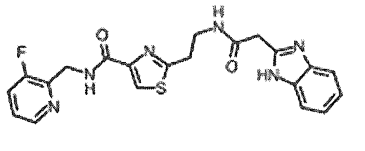
Ví dụ số	Cấu trúc
76	
77	
79	
80	
81	
82	

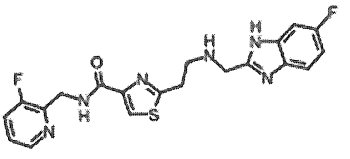
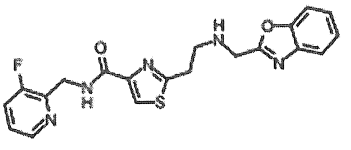
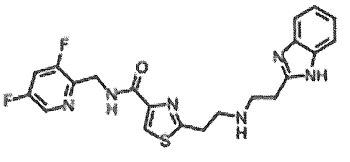
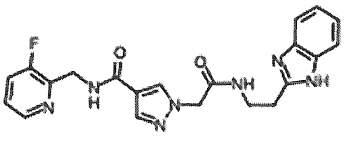
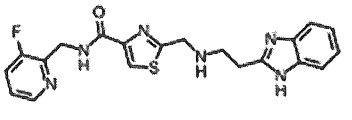
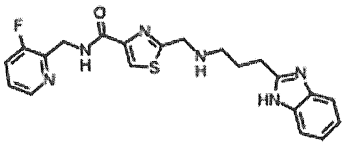
Ví dụ số	Cấu trúc
83	
84	
85	
86	
87	
88	

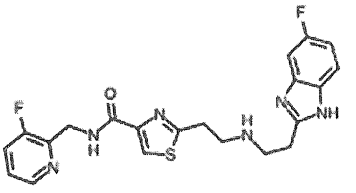
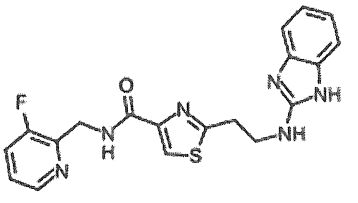
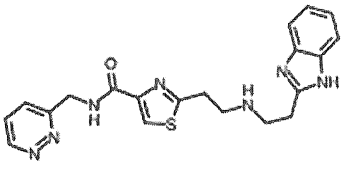
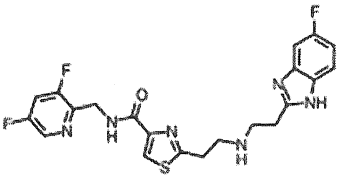
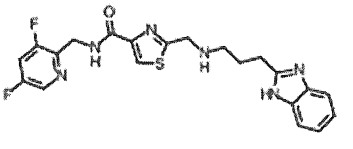
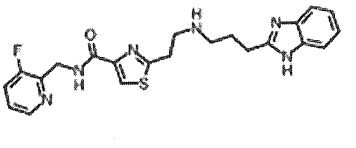
Ví dụ số	Cấu trúc
89	
90	
91	
92	
93	
94	

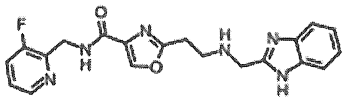
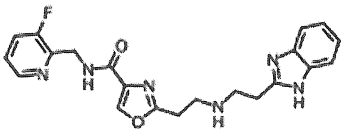
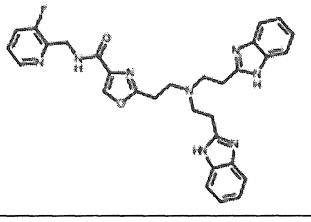
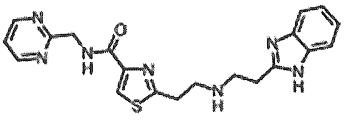
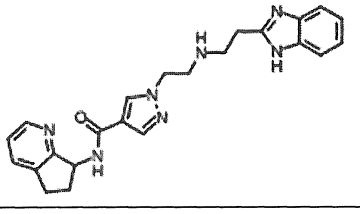
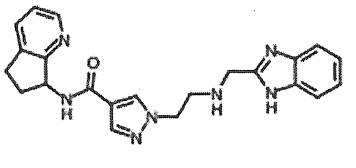
Ví dụ số	Cấu trúc
95	
96	
97	
98	
99	
100	

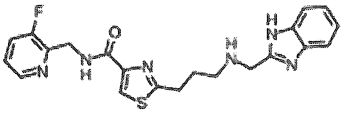
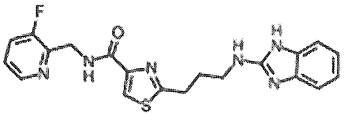
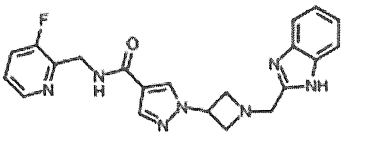
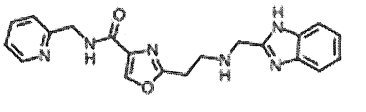
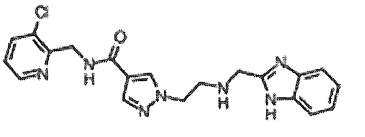
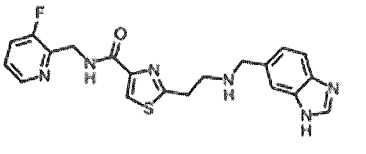
Ví dụ số	Cấu trúc
101	
102	
103	
104	
105	
106	

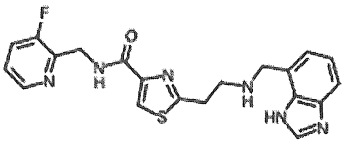
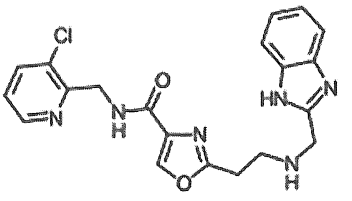
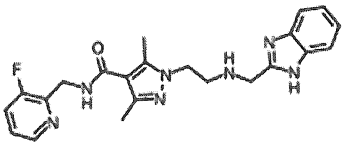
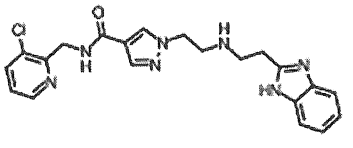
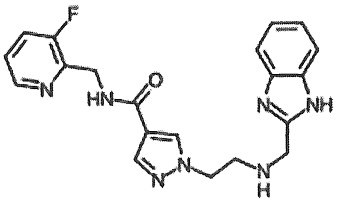
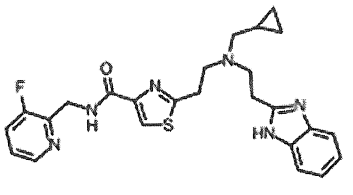
Ví dụ số	Cấu trúc
108	
109	
110	
111	
112	
113	

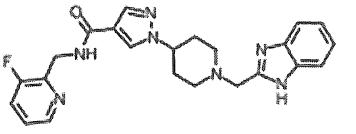
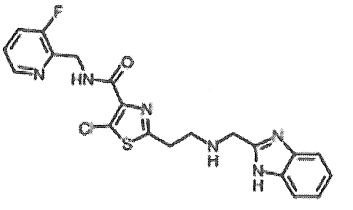
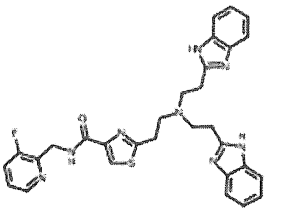
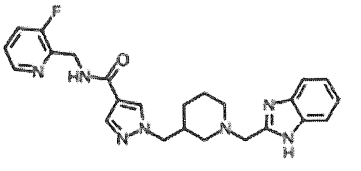
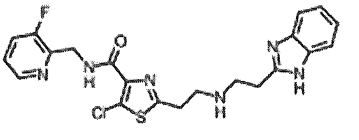
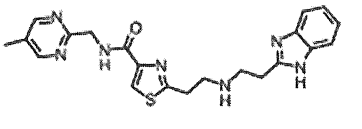
Ví dụ số	Cấu trúc
114	
115	
116	
117	
118	
119	

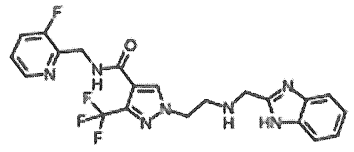
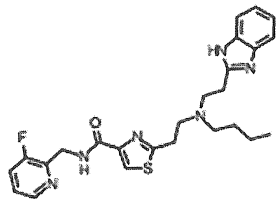
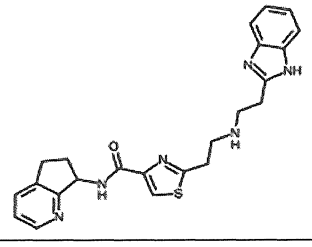
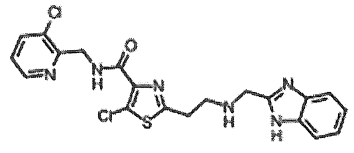
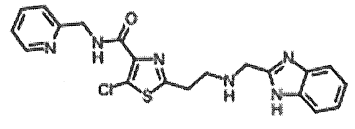
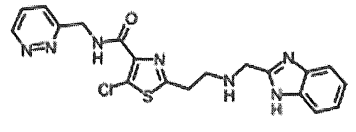
Ví dụ số	Cấu trúc
120	
121	
122	
123	
124	
125	

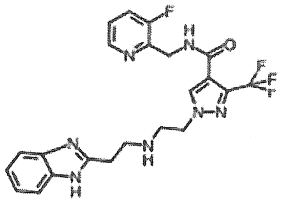
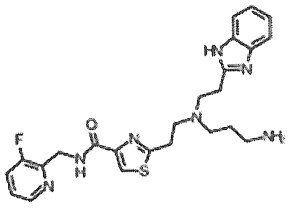
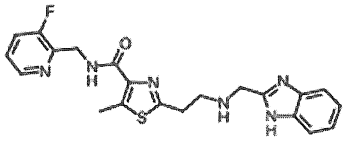
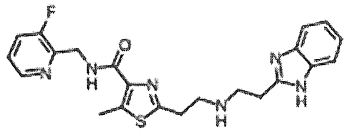
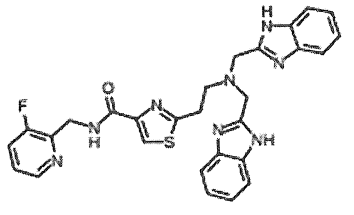
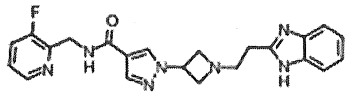
Ví dụ số	Cấu trúc
126	
127	
128	
129	
131	
132	

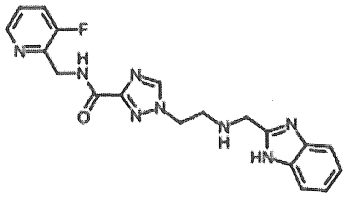
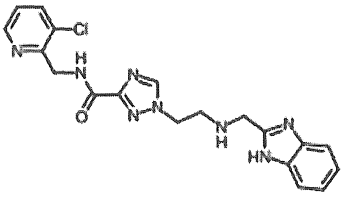
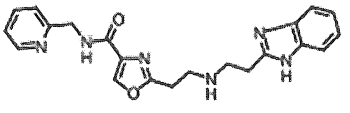
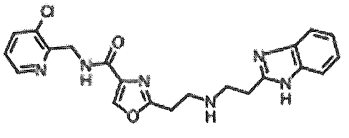
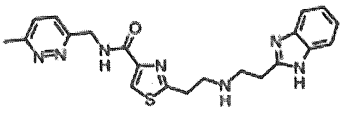
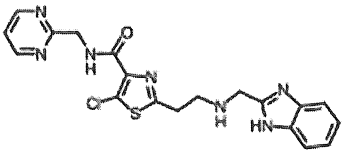
Ví dụ số	Cấu trúc
134	
135	
136	
137	
138	
139	

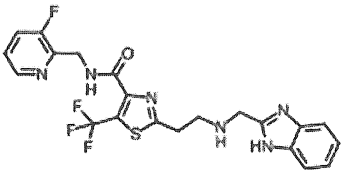
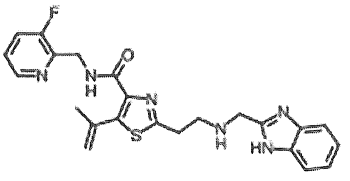
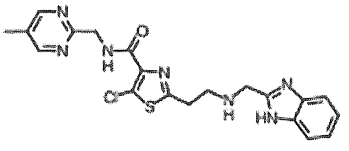
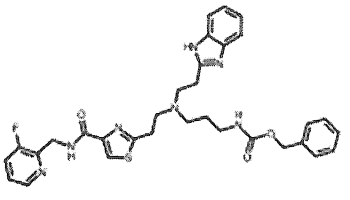
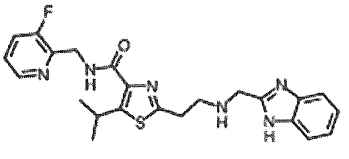
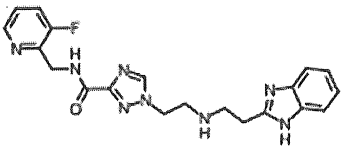
Ví dụ số	Cấu trúc
140	
141	
142	
144	
145	
148	

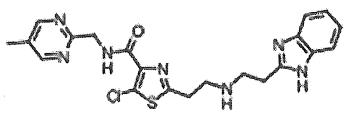
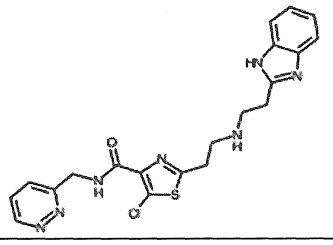
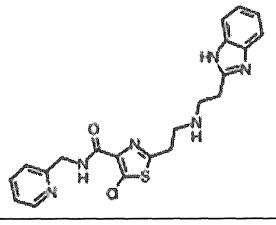
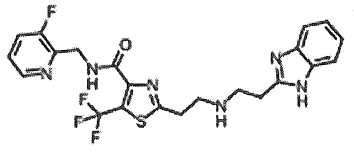
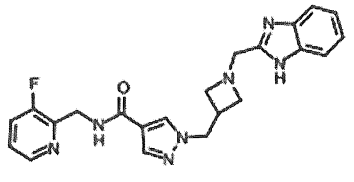
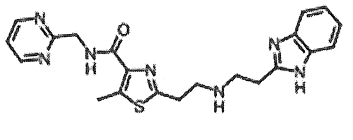
Ví dụ số	Cấu trúc
150	
151	
152	
153	
154	
155	

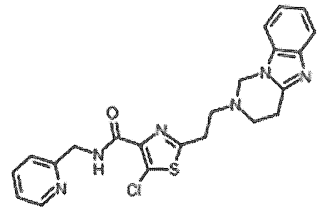
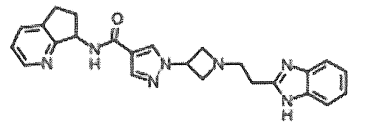
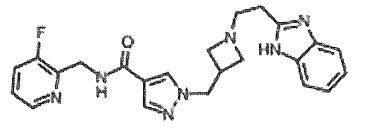
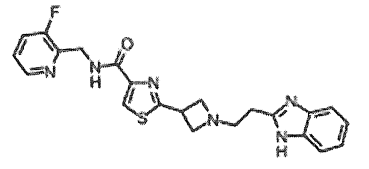
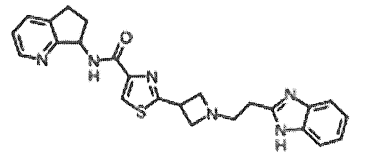
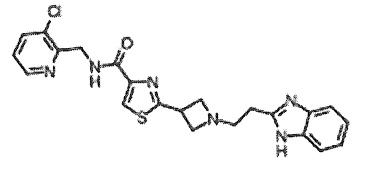
Ví dụ số	Cấu trúc
156	
157	
158	
159	
160	
161	

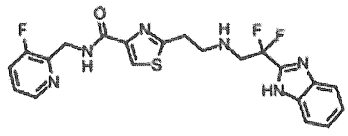
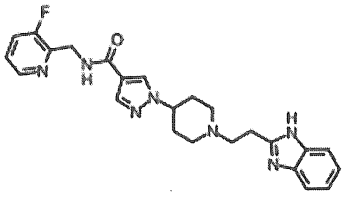
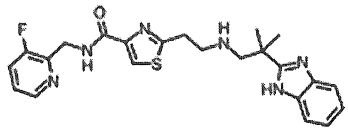
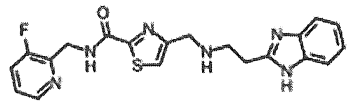
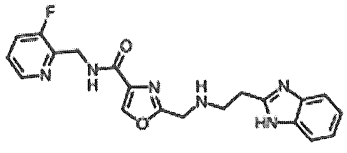
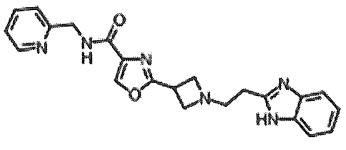
Ví dụ số	Cấu trúc
162	
163	
164	
165	
166	
167	

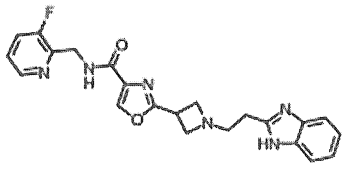
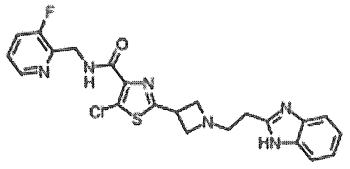
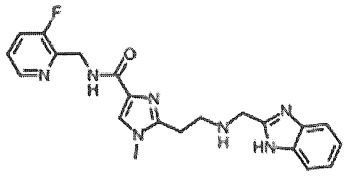
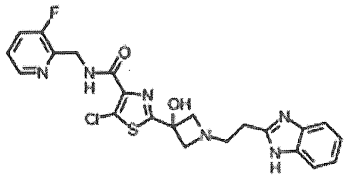
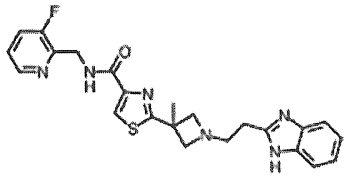
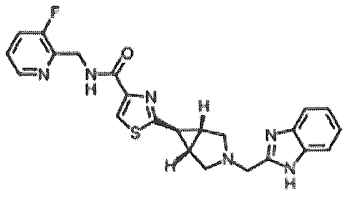
Ví dụ số	Cấu trúc
169	
170	
171	
173	
174	
175	

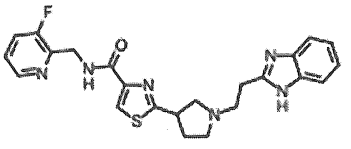
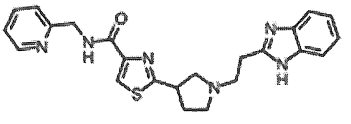
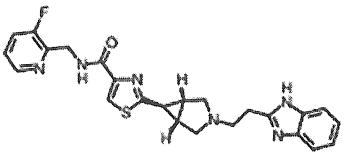
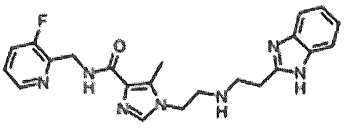
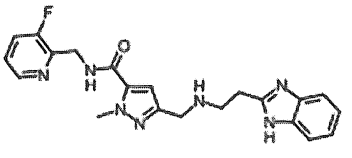
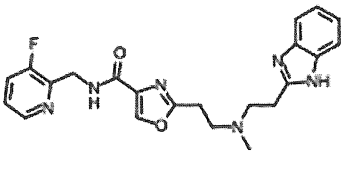
Ví dụ số	Cấu trúc
176	
177	
178	
179	
180	
181	

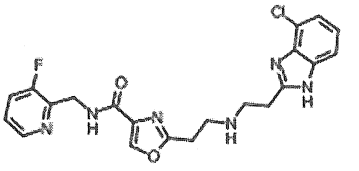
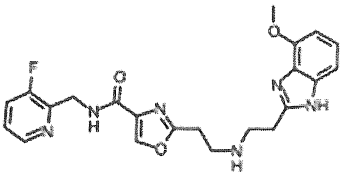
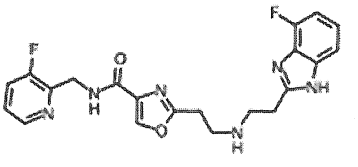
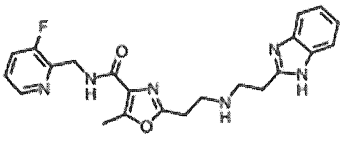
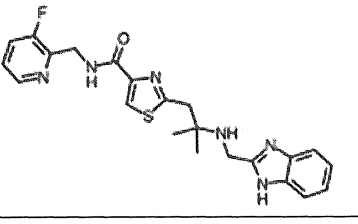
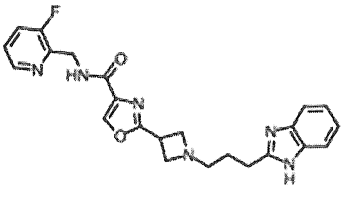
Ví dụ số	Cấu trúc
182	
183	
184	
186	
187	
188	

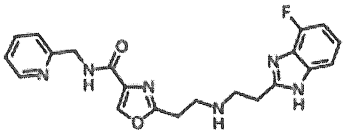
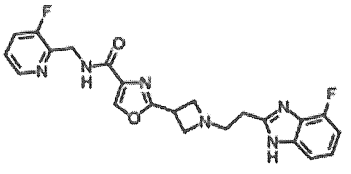
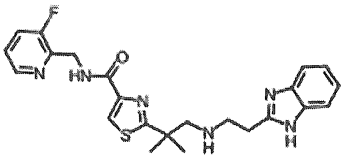
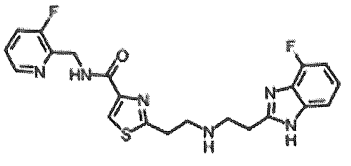
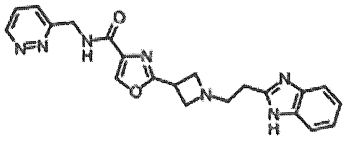
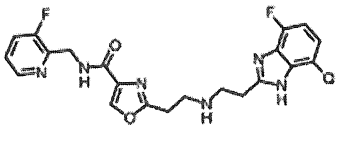
Ví dụ số	Cấu trúc
189	
191	
192	
193	
194	
195	

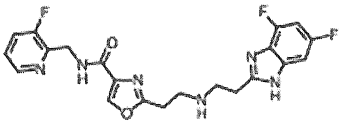
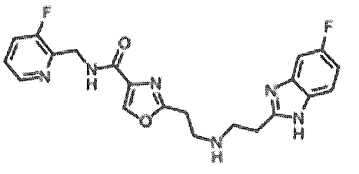
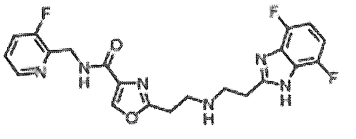
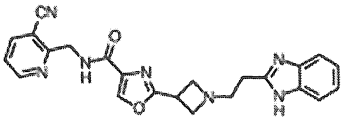
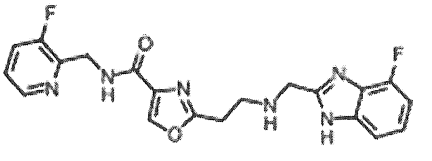
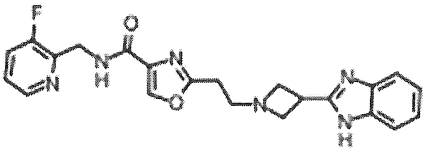
Ví dụ số	Cấu trúc
196	
198	
199	
205	
206	
207	

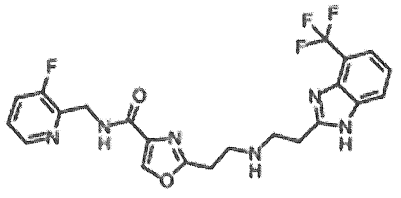
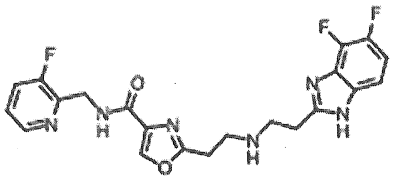
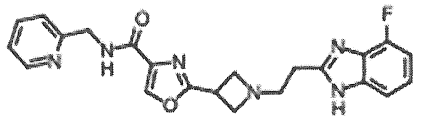
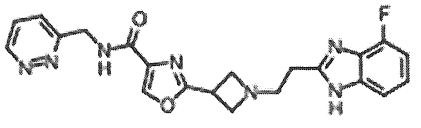
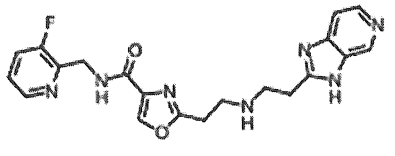
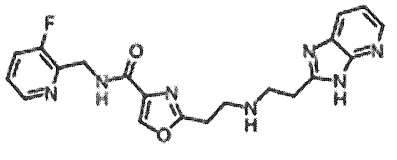
Ví dụ số	Cấu trúc
208	
209	
210	
211	
212	
213	

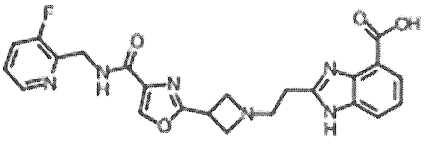
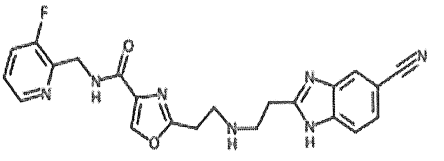
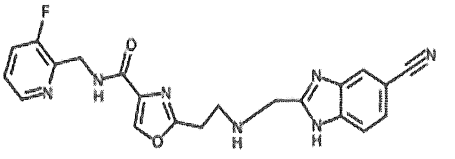
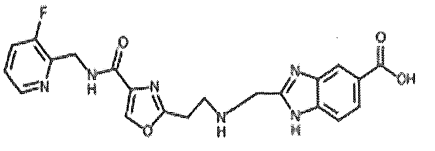
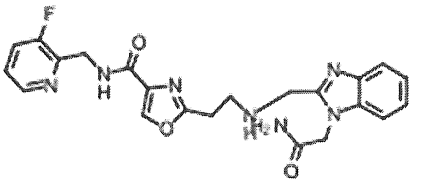
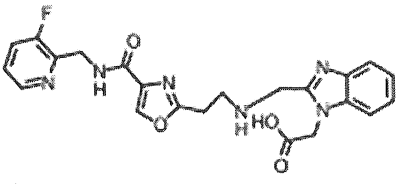
Ví dụ số	Cấu trúc
214	
215	
218	
219	
220	
223	

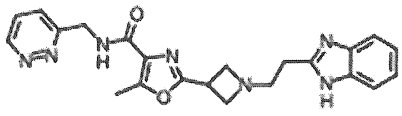
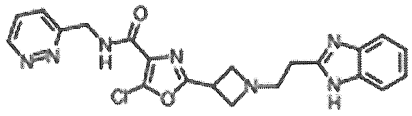
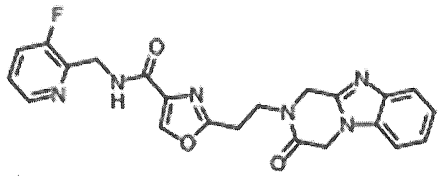
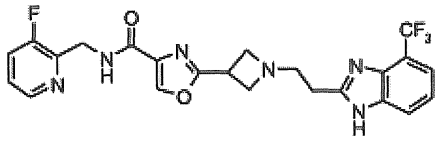
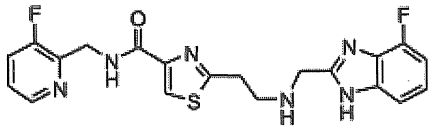
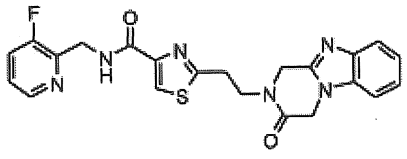
Ví dụ số	Cấu trúc
226	
227	
228	
230	
231	
233	

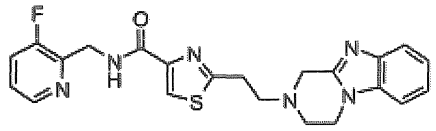
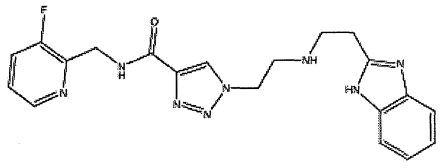
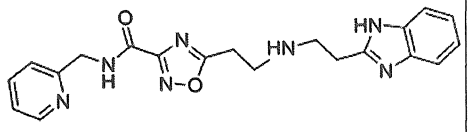
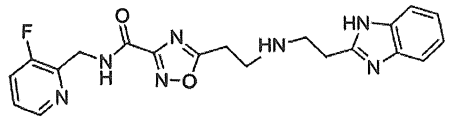
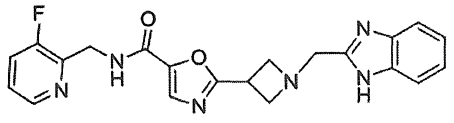
Ví dụ số	Cấu trúc
236	
239	
242	
243	
244	
247	

Ví dụ số	Cấu trúc
249	
250	
251	
252	
253	
255	

Ví dụ số	Cấu trúc
256	
257	
258	
261	
262	
263	

Ví dụ số	Cấu trúc
264	
265	
266	
267	
268	
269	

Ví dụ số	Cấu trúc
270	
271	
272	
273	
274	
275	

Ví dụ số	Cấu trúc
276	
277	
278	
279	
280	

hoặc muối dược dụng của nó.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (A-II), trong đó xycl là heteroaryl tùy ý được thế, tùy ý được ngưng tụ, như ví dụ số:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 và 280.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (A-II), trong đó xycl là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế, tùy ý được ngưng tụ, như ví dụ số:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186,187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 244, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 261, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 và 280.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (A-II), trong đó xycl là nhóm pyridinyl tùy ý được thế, tùy ý được ngưng tụ, như ví dụ số:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 142, 144, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 198, 199, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 236, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279 và 280.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (A-II), trong đó xycl là nhóm pyridinyl tùy ý được thế, tùy ý được ngưng tụ và có vòng dị vòng 5 cạnh theo (A-6-b) tạo ra vòng oxazolyl, như ví dụ số:

126, 127, 128, 137, 141, 171, 173, 206, 207, 208, 223, 226, 227, 228, 230, 233, 236, 239, 247, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273;

và/hoặc có vòng dị vòng 5 cạnh theo (A-6-c) tạo ra vòng thiazolyl như ví dụ số:

12, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 89, 90, 94, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 176, 177, 179, 180, 184, 186, 189, 193, 194, 195, 196, 199, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 231, 242, 243, 274, 275, 276;

và/hoặc có vòng dị vòng 5 cạnh theo (A-6-g) và/hoặc (A-6-h) tạo ra vòng isooxazolyl hoặc isothiazolyl như ví dụ số:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 và 280;

và/hoặc có vòng dị vòng 5 cạnh theo (A-6-e) và/hoặc (A-6-f) tạo ra vòng triazolyl như ví dụ số:

169, 170, 181, 277.

Hơn nữa, hợp chất có một trong số R^1/R^2 là nhóm flo-pyridinyl được thế được ưu tiên, như ví dụ số:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 40, 94, 112, 113, 114, 118, 119, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 134, 135, 148, 151, 152, 154, 157, 163, 164, 165, 166, 169, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 193, 196, 199, 206, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 218, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 239, 242, 243, 247, 249, 250, 251, 253, 255, 256, 257, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279 và 280.

Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, muối với anion thích hợp, như carboxylat, sulfonat, sulfat, clorua, bromua, iot, phosphat, tartrat, metan sulfonat, hydroxyetan sulfonat, glyxinat, maleat, propionat, fumarat, toluen sulfonat, benzen sulfonat, trifloaxetat, naphtalendisulfonat-1,5, salixylat, benzoat, lactat, muối của axit malic, muối của 3-hydroxy-2-axit naphthoic-2, xitrat và axetat.

Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm, ví dụ, muối với bazơ dược dụng thích hợp, như, ví dụ, muối với hydroxit kiềm hoặc kiềm thổ, như NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$ v.v., hợp chất amin như etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, metylglucamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin, N-metylpiperidin, 2-amino-2-metyl-propanol-(1), 2-amino-2-metyl-propandiol-(1,3), 2-amino-2-hydroxyl-metyl-propandiol-(1,3) (TRIS) v.v.

Tùy thuộc cấu trúc của chúng, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể (chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang) trong sự có mặt của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Do đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp tương ứng của nó. Dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể tùy ý thu được bằng các quy trình thông thường của độ phân giải quang học, như bằng sự kết tinh phân đoạn của chất đồng phân không đối quang của nó bằng phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học. Bởi vì hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗ biến, nên sáng chế bao gồm việc sử dụng tất cả các dạng hỗ biến.

Hợp chất được đề xuất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp của các dạng đồng phân có thể khác nhau, cụ thể là chất đồng phân lập thể như, ví dụ,

E- và Z-, syn và anti, cũng như chất đồng phân quang học. Các đồng phân E và cũng như các đồng phân Z cũng như chất đồng phân quang học và hỗn hợp của các chất đồng phân này được bảo hộ.

Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng vô định hình, tinh thể hoặc tinh thể một phần hoặc chúng cũng có thể tồn tại dưới dạng hydrat.

Hợp chất có công thức (A-I) và phương án của nó, như được xác định ở trên, bất ngờ được phát hiện ra là hoạt động như chất ức chế feroportin và do đó thích hợp làm thuốc, cụ thể là làm chất ức chế feroportin.

Như được giải thích ở trên, feroportin là protein vận chuyển sắt, chịu trách nhiệm để hấp thụ sắt giải phóng qua ruột và sự vận chuyển của nó vào trong vòng tuần hoàn máu, theo đó truyền sắt đến các mô và cơ quan thích hợp. Sự bất hoạt hoặc sự ức chế của feroportin ngăn chặn sự vận chuyển của sắt, theo đó làm giảm sự hấp thụ của sắt trong ruột. Do đó, sự ức chế feroportin theo nghĩa của sáng chế bao gồm việc ức chế vận chuyển sắt từ các tế bào vào trong vòng tuần hoàn máu và ức chế hấp thụ sắt trong ruột. Trong đó, sự ức chế vận chuyển sắt và/hoặc sự hồi lưu của sắt có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm ví dụ ức chế vận chuyển hoạt động của feroportin đối với sắt và do đó ức chế sự hồi lưu của sắt, khởi đầu sự nội bộ hóa, phân hủy và/hoặc làm giảm feroportin, việc dùng chất chủ vận hepcidin, nghĩa là hợp chất mà cạnh tranh với hepcidin hoặc hợp chất mà ức chế sự liên kết của hepcidin với feroportin.

Sự ức chế feroportin có thể được xác định bằng cách xác định sự ức chế hoạt động vận chuyển sắt được trung gian bởi feroportin trong thử nghiệm phản ứng sắt (BLAzer-Assay), như được mô tả chi tiết trong ví dụ dưới đây. Hơn nữa, sự ức chế feroportin có thể được xác định bằng cách xác định sự nội bộ hóa feroportin và/hoặc sự phân hủy trong quá trình nội bộ hóa feroportin và thử nghiệm phân hủy (Ferroportin Internalization and Degradation Assay - FACS) hoặc bằng cách kiểm tra sự ubiquitin hóa và phân hủy feroportin, mỗi bài kiểm tra được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ dưới đây. Hơn nữa, sự ức chế feroportin có thể được xác định bằng cách xác định hoạt tính là chất chủ vận hepcidin, ví dụ bằng cách xác định khả năng liên kết hepcidin với feroportin trong thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin (J774), như được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ dưới đây. Hơn nữa, sự ức chế feroportin có thể được xác định bằng cách xác định sự ức chế hepcidin liên kết với feroportin, ví dụ

trong thử nghiệm liên kết feroportin-hepcidin sinh lý (Hep Bind FP), như được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ dưới đây. Hơn nữa, sự ức chế feroportin có thể được xác định bằng việc xác định hoạt tính của hợp chất liên quan đến khả năng của nó để phong bế sự vận chuyển sắt nhờ feroportin, ví dụ với kiểm tra xác định sự ức chế sự hồi lưu của sắt, như được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ dưới đây.

Do đó, sự ức chế feroportin theo nghĩa của sáng chế có thể được xác định cụ thể bằng việc biểu hiện hoạt tính ức chế feroportin trong ít nhất một trong các phương pháp kiểm tra nêu trên, được thể hiện cụ thể bằng:

Sự ức chế hoạt động vận chuyển sắt trung gian bởi feroportin trong thử nghiệm phản ứng sắt (thử nghiệm Blazer): giá trị IC_{50} [μm] không lớn hơn 100 (≤ 100), tốt hơn là không lớn hơn 50 (≤ 50), tốt hơn nữa là dưới 50 (< 50).

Sự nội bộ hóa feroportin và thử nghiệm phân hủy (FACS): giá trị EC_{50} [μm] không lớn hơn 100 (≤ 100), tốt hơn là không lớn hơn 50 (≤ 50), tốt hơn nữa là dưới 50 (< 50).

Sự ubiquitin hóa và phân hủy feroportin: tác dụng được kiểm tra bằng mắt trong thẩm tách Western là "+ so với hepcidin", "+/- tác dụng trung gian" và "+ / +/- tác dụng trung gian mạnh hơn", được ưu tiên là tác dụng "+" hoặc "+ / + / -", được ưu tiên nhất là tác dụng "+".

Thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin (J774): giá trị IC_{50} không lớn hơn 100 (≤ 100), tốt hơn là không lớn hơn 50 (≤ 50), tốt hơn nữa là dưới 50 (< 50).

Thử nghiệm liên kết feroportin-hepcidin sinh lý: giá trị IC_{50} không lớn hơn 100 (≤ 100), tốt hơn là không lớn hơn 50 (≤ 50), tốt hơn nữa là dưới 50 (< 50).

Sự ức chế hồi lưu sắt: giá trị IC_{50} không lớn hơn 100 (≤ 100), tốt hơn là không lớn hơn 50 (≤ 50), tốt hơn nữa là dưới 50 (< 50).

Hơn nữa, sự ức chế feroportin có thể được xác định trong các mô hình *in vivo*, như được mô tả chi tiết hơn trong ví dụ dưới đây. Mô hình *in vivo* thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, sự kiểm tra giảm sắt huyết ở các con chuột nhắt chưa được điều trị nhờ xác định sự khử sắt trong huyết thanh; kiểm tra sự ngăn ngừa hấp thụ sắt ở các con chuột cống thiếu máu nhờ xác định sự ức chế sắt trong huyết thanh; kiểm tra sự hiệu chỉnh tăng sắt huyết ở chuột nhắt thiếu hụt beta2-microglobulin nhờ xác định sự khử sắt trong huyết thanh; kiểm tra sự ngăn ngừa sự quá tải sắt ở chuột nhắt

thiếu hụt beta2-microglobulin nhờ xác định tổng sắt trong lá lách hoặc gan; kiểm tra sự cải thiện chứng thiếu máu, sự tạo hồng cầu không hiệu quả và sự quá tải sắt ở mô hình chuột nhắt là kết quả trung gian của bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế feroportin cụ thể có thể được xác định bằng các phương pháp như được mô tả trong ví dụ dưới đây.

Được giải thích ở trên, sự ức chế feroportin có thể ví dụ bị ảnh hưởng bởi hepcidin, do đó là yếu tố điều hòa thiết yếu sự hấp thụ sắt, ức chế feroportin và do đó phong bế sự vận chuyển sắt từ tế bào vào vòng tuần hoàn máu và sự hấp thụ sắt. Hơn nữa, bất ngờ phát hiện ra rằng nhiều hợp chất như được xác định trong bản mô tả này hoạt động dưới dạng chất bắt chước hepcidin hoặc chất chủ vận hepcidin, cũng được bao gồm bởi sự ức chế feroportin theo nghĩa của sáng chế.

Theo đó, hợp chất như được xác định trong sáng chế cũng thích hợp để tham gia vào việc ức chế vận chuyển sắt từ tế bào vào vòng tuần hoàn máu và ức chế sự hấp thụ sắt trong ruột, cũng như hoạt động dưới dạng chất bắt chước hepcidin hoặc chất chủ vận hepcidin.

Do hoạt tính của hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là chất ức chế feroportin, hợp chất theo sáng chế hơn nữa thích hợp cụ thể để tham gia vào việc ức chế vận chuyển sắt được trung gian bởi feroportin và theo đó dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa sắt dẫn đến lượng sắt tăng, bệnh liên quan đến hoặc gây ra bởi lượng sắt tăng, hấp thụ sắt tăng hoặc sự quá tải sắt, cụ thể như sự quá tải sắt trong mô, bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả, hoặc bệnh gây ra bởi lượng hepcidin giảm. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế thích hợp để tham gia vào liệu pháp bổ trợ bằng cách làm giảm lượng sắt có sẵn đối với vi sinh vật gây bệnh, như vi khuẩn *Vibrio vulnificus*, theo đó ngăn ngừa hoặc điều trị lây nhiễm gây ra bởi vi sinh vật gây bệnh.

Trong đó, bệnh kết hợp với, liên quan đến, gây ra bởi hoặc dẫn đến lượng sắt tăng, sự hấp thụ sắt tăng, sự quá tải sắt (ví dụ sự quá tải sắt trong mô) hoặc sự tạo hồng cầu không hiệu quả bao gồm bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh hemoglobin, như bệnh hemoglobin E (HbE), bệnh hemoglobin H (HbH), bệnh nhiễm sắc tố sắt, bệnh thiếu máu tan máu, như bệnh thiếu máu tế bào hình liềm (bệnh tế bào hình liềm) và chứng thiếu máu gây loạn sự tạo hồng cầu bẩm sinh.

Bệnh kết hợp với, liên quan đến, gây ra bởi hoặc dẫn đến lượng sắt tăng, sự hấp thụ sắt tăng, sự quá tải sắt (ví dụ sự quá tải sắt trong mô) hơn nữa bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh, như ví dụ bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson, trong đó hợp chất được xem là có hiệu quả bằng cách làm giảm sự lắng đọng hoặc sự tăng sắt trong mô hoặc tế bào.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế thích hợp dùng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị sự tạo thành các gốc, gốc tự do oxy hóa (ROS) và mất cân bằng oxy hóa gây ra bởi sắt dư hoặc sự quá tải sắt cũng như phòng ngừa và/hoặc điều trị sự tổn thương tim, gan và nội tiết gây ra bởi sắt dư hoặc sự quá tải sắt, và hơn nữa trong phòng ngừa và/hoặc điều trị viêm khởi đầu do sắt dư hoặc sự quá tải sắt.

Bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả bao gồm cụ thể hội chứng loạn sản tủy (MDS, rối loạn sinh tủy) và bệnh tăng hồng cầu vô căn cũng như chứng thiếu máu gây loạn sự tạo hồng cầu bẩm sinh.

Hơn nữa bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự quá tải sắt gây ra bởi các đột biến trong gen liên quan đến cảm ứng dự trữ sắt toàn thân, như hepcidin (Hamp1), protein nhiễm sắc tố sắt mô (HFE), hemojuvelin (HJV) và thụ thể transferin 2 (TFR2), cụ thể như bệnh liên quan đến các đột biến gen HFE và HJV, bệnh liên quan đến tan huyết mạn tính, bệnh tế bào hình liềm, các rối loạn màng tế bào hồng cầu, thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydroaza (thiếu hụt G6PD), loạn chuyển hóa pocphirin tạo hồng cầu, mất điều hòa Friedrich, cũng như nhóm phụ của sự quá tải sắt như sự quá tải sắt truyền vào cơ thể, ngộ độc sắt, nhiễm hemosiderin trong phổi, loãng xương, sức đề kháng insulin, sự quá tải sắt châu Phi, bệnh Hallervordan Spatz, tăng feritin trong máu, thiếu hụt ceruloplasmin, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô sơ sinh và rối loạn tế bào hồng cầu bao gồm thiếu máu Địa Trung Hải, bao gồm thiếu máu Địa Trung Hải alpha, thiếu máu Địa Trung Hải beta và thiếu máu Địa Trung Hải delta, kết quả trung gian của thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh tế bào hình liềm và hội chứng loạn sản tủy.

Hơn nữa bệnh và/hoặc rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh liên quan đến mức độ sắt tăng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh có lượng sắt tăng, bao gồm mất điều hòa, mất điều hòa Friedrich, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi, đục thủy tinh thể liên quan đến tuổi, bệnh võng mạc liên quan đến tuổi và bệnh thoái hóa

thần kinh, như thoái hóa thần kinh liên quan đến pantothenat kinaza, hội chứng chân không yên và bệnh Huntington.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn thích hợp trong phòng ngừa và điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin.

Theo quan điểm của sáng chế mục đích khác của sáng chế đề xuất thuốc chứa một hoặc nhiều hợp chất như được xác định ở trên, cụ thể như thuốc để phòng ngừa và điều trị dấu hiệu, trạng thái, rối loạn hoặc bệnh bất kỳ như được xác định ở trên.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất dược phẩm và thuốc chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế như được xác định ở trên cũng như tùy ý một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc chất phụ trợ và/hoặc dung môi. Mục đích khác của sáng chế đề xuất dược phẩm và thuốc chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế như được xác định ở trên cũng như tùy ý một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng dược. Dược phẩm này chứa, ví dụ lên đến 99 % khối lượng hoặc lên đến 90 % khối lượng hoặc lên đến 80 % khối lượng hoặc lên đến 70 % khối lượng của hợp chất theo sáng chế, phần còn lại mỗi phần được tạo ra bởi chất mang dược dụng và/hoặc chất phụ trợ và/hoặc dung môi và/hoặc tùy ý hơn nữa là hợp chất có hoạt tính dược.

Trong đó, chất mang, chất phụ trợ hoặc dung môi dược dụng phổ biến là chất mang, chất phụ trợ hoặc dung môi dược dụng, bao gồm chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau và/hoặc vật liệu phụ trợ mà khi được sử dụng chúng thường được sử dụng cho mục đích dược, cụ thể đối với dạng dược phẩm thuốc rắn. Ví dụ bao gồm tá dược, như sacaroza, tinh bột, manitol, sorbitol, lactoza, glucoza, xenluloza, talc, canxi phosphat, canxi cacbonat; chất kết dính, như xenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, polypropyl pyrolidon, gelatin, gôm arabic, polyetylen glycol, sacaroza, tinh bột; chất phân hủy, như tinh bột, tinh bột được thủy phân, carboxymetylxenluloza, muối canxi của carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl tinh bột, natri glycol tinh bột, natri bicacbonat, canxi phosphat, canxi xitrat; chất bôi trơn, như magie stearat, talc, natri laurylsulfat; hương liệu, như axit xitric, bạc hà, glyxin, bột màu da cam; chất bảo quản, như natri benzoat, natri bisulfit, paraben (ví dụ, metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben); chất làm ổn định, như axit xitric, natri xitrat, axit axetic và axit multicarboxylic từ một loạt titriplex, như, ví dụ, axit dietylentriaminpentaaxetic (DTPA); chất tạo huyền phù, như

metyxenluloza, polyvinyl pyrolidon, nhôm stearat; chất phân tán; chất pha loãng, như nước, dung môi hữu cơ; sáp, chất béo và dầu, như sáp ong, bơ cacao; polyetylen glycol; vazơlin màu trắng; v.v.

Dạng bào chế dược lỏng, như dung dịch, huyền phù và gel thường chứa chất mang lỏng, như nước và/hoặc dung môi dược dụng hữu cơ. Hơn nữa, các dạng bào chế lỏng này có thể cũng chứa chất điều chỉnh độ pH, nhũ tương hoặc chất phân tán, chất đệm, chất bảo quản, chất thấm ướt, chất gelatin hóa (ví dụ, metylxenluloza), thuốc nhuộm và/hoặc chất màu, ví dụ như được xác định ở trên. Chế phẩm có thể là đẳng trương, nghĩa là, chúng có thể có áp suất thẩm thấu tương tự máu. Sự đẳng trương của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng natri clorua và các chất dược dụng khác, như, ví dụ, dextroza, maltoza, axit boric, natri tartrat, propylen glycol và các chất hòa tan vô cơ hoặc hữu cơ khác. Độ nhớt của chế phẩm lỏng có thể được điều chỉnh bằng chất làm đặc dược dụng, như metylxenluloza. Các chất làm đặc thích hợp khác bao gồm, ví dụ, gôm xanthan, carboxymetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, carbom và các chất tương tự. Nồng độ được ưu tiên của chất làm đặc sẽ tùy thuộc vào chất được chọn.

Chất bảo quản dược dụng có thể được sử dụng để làm tăng thời gian bảo quản của chế phẩm lỏng. Rượu benzylic có thể thích hợp, mặc dù nhiều chất bảo quản bao gồm, ví dụ, paraben, thimerosal, clobutanol và benzalkonium clorua cũng có thể được sử dụng.

Dược phẩm được mô tả ở trên thích hợp, ví dụ, dùng trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong cơ, trong âm đạo, trong má, qua da, dưới da, niêm mạc da, miệng, trực tràng, qua da, khu trú, trong da, trong dạ dày hoặc áp dụng trong da và bao gồm, ví dụ, ở dạng viên tròn, viên nén, viên nén bao phim tan trong ruột, viên nén màng, viên nén theo lớp, dạng bào chế giải phóng ổn định cho miệng, dưới da hoặc dùng cho da (cụ thể là cao dán), dạng bào chế trữ sẵn, viên bao đường, thuốc đạn, gel, thuốc mỡ, sirô, hạt, thuốc đạn, nhũ tương, chất phân tán, vi nang, dạng bào chế micro, dạng bào chế nano, dạng bào chế liposomal, viên nang, viên nang bao phim tan trong ruột, bột, bột hít, dạng bào chế vi tinh thể, phun hít, phấn bôi, giọt, nhỏ qua mũi, phun qua mũi, sol khí, ống thuốc tiêm, dung dịch, nước ép, huyền phù, dung dịch truyền hoặc dung dịch tiêm v.v.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất thuốc hoặc dạng điều chế kết hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất như được xác định ở trên và ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược nữa, cụ thể như hợp chất để phòng ngừa và điều trị sự quá tải sắt và các triệu chứng liên quan, tốt hơn là hợp chất chelat hóa sắt, hoặc hợp chất để phòng ngừa và điều trị trạng thái, rối loạn hoặc bệnh bất kỳ như được xác định ở trên, cụ thể như hợp chất có hoạt tính dược để phòng ngừa và điều trị bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh nhiễm sắc tố sắt, bệnh thoái hóa thần kinh (như bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson) và các triệu chứng liên quan.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định ở trên về bản chất, trong liệu pháp kết hợp (liều cố định hoặc chế phẩm kết hợp liều tự do để sử dụng lần lượt) có một hoặc hai thành phần có hoạt tính khác (thuốc). Liệu pháp kết hợp này bao gồm việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược bổ sung (thuốc). Liệu pháp kết hợp trong liệu pháp kết hợp liều cố định bao gồm việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược bổ sung ở dạng bào chế liều cố định. Liệu pháp kết hợp trong liệu pháp kết hợp liều tự do bao gồm việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế và ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược bổ sung trong liều tự do của hợp chất tương ứng, bằng việc dùng đồng thời từng hợp chất hoặc bằng việc sử dụng lần lượt từng hợp chất được phân phối trong một thời gian. Ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược bổ sung (thuốc) cụ thể bao gồm thuốc để làm giảm sự quá tải sắt (ví dụ, Tmprss6-ASO) hoặc chất tạo chelat sắt, cụ thể curcumin, SSP-004184, Deferitrin, deferasirox, deferoxamin và/hoặc deferipron, hoặc chất chống oxy hóa như n-axetyl xystein, chất chống đái tháo đường như chất chủ vận thụ thể GLP-1, kháng sinh như vancomyxin (Van) hoặc tobramyxin, thuốc để điều trị bệnh sốt rét, chất chống ung thư, thuốc chống nấm, thuốc để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson (ví dụ chất chủ vận dopamin như Levodopa), thuốc chống virut như interferon-α hoặc ribavirin, hoặc chất ức chế miễn dịch (xyclosporin A hoặc dẫn xuất xyclosporin A), chất bổ sung sắt, chất bổ sung vitamin, chất kích thích sản xuất hồng cầu, chất sinh học chống viêm, chất chống tan huyết khối, statin, chất tăng huyết áp và hợp chất hướng ion.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp ở trên để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự thiếu hepcidin hoặc rối loạn chuyển hóa sắt, cụ

thể như trạng thái quá tải sắt cụ thể như bệnh thiếu máu Địa Trung Hải và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô và các rối loạn khác như được mô tả trong đơn này.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này về bản chất hoặc trong bản mô tả này được mô tả trong các liệu pháp kết hợp, kết hợp với truyền máu.

Hợp chất, thuốc và hoặc dạng điều chế kết hợp theo sáng chế có thể được dùng qua miệng, ngoài đường tiêu hóa, cũng như trong tĩnh mạch.

Cho mục đích này, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là tạo ra thuốc hoặc dược phẩm ở dạng viên tròn, viên nén, như viên nén bao phim tan trong ruột, viên nén màng và viên nén theo lớp, dạng bào chế giải phóng ổn định để dùng qua miệng, dạng bào chế trữ sẵn, viên bao đường, hạt, nhũ tương, chất phân tán, vi nang, dạng bào chế micro, dạng bào chế nano, dạng bào chế liposomal, viên nang, như viên nang bao phim tan trong ruột, bột, dạng bào chế vi tinh thể, phấn bôi, giọt, ống thuốc tiêm, dung dịch, huyền phù, dung dịch truyền hoặc dung dịch tiêm hoặc ở dạng điều chế thích hợp để hít.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất được dùng ở dạng viên nén hoặc viên nang, như được xác định ở trên. Có thể có, ví dụ, dạng chống axit hoặc với lớp phủ phụ thuộc độ pH.

Hợp chất theo sáng chế là chất hoạt động có thể được dùng, ví dụ, với liều đơn vị nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 500 mg/kg khối lượng cơ thể, ví dụ từ 1 đến 4 lần một ngày. Tuy nhiên, liều này có thể tăng hoặc giảm tùy thuộc độ tuổi, cân nặng, tình trạng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc kiểu dùng.

Theo đó, mục đích khác của sáng chế đề xuất hợp chất, thuốc, chế phẩm và dạng điều chế kết hợp như được xác định ở trên để điều chế thuốc, cụ thể để phòng ngừa và điều trị dấu hiệu, trạng thái, rối loạn hoặc bệnh bất kỳ như được xác định ở trên, cụ thể dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Mục đích khác của sáng chế mô tả sự phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa sắt liên quan đến hoặc dẫn đến lượng sắt tăng và cụ thể sự quá tải sắt, bệnh liên quan đến hoặc gây ra bởi lượng sắt tăng hoặc sự quá tải sắt, bệnh dự trữ sắt liên quan đến hoặc dẫn đến lượng sắt tăng, và bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả, phương pháp này bao gồm việc dùng, cho bệnh nhân (người

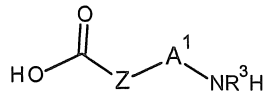
hoặc động vật) cần nó, hợp chất, thuốc, chế phẩm hoặc dạng điều chế kết hợp như được xác định ở trên.

Trong đó, bệnh kết hợp với, liên quan đến, gây ra bởi hoặc dẫn đến lượng sắt tăng hoặc sự quá tải sắt như được xác định ở trên.

Mục đích khác của sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định ở trên để điều chế thuốc, cụ thể để phòng ngừa và điều trị dấu hiệu, trạng thái, rối loạn hoặc bệnh bất kỳ như được xác định ở trên.

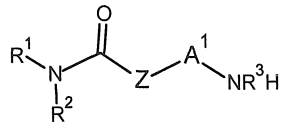
Hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc chung (A-I) và (I) có thể cơ bản thu được bằng các quy trình được mô tả dưới đây và như được thể hiện trong các quy trình chung (Sơ đồ chung). Theo đó, mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức chung (A-I) như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm:

a) cho hợp chất có công thức (a)

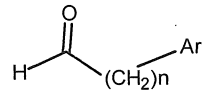

(a)

phản ứng với hợp chất có công thức (b) NH-R^1R^2,

để thu được hợp chất có công thức (c)


(c), và

b) còn cho hợp chất (c) phản ứng với hợp chất có công thức (d)


(d), với n = 0 đến 7, tốt hơn là từ 0 đến 5, tốt hơn là từ 0 đến 1 hoặc 2,

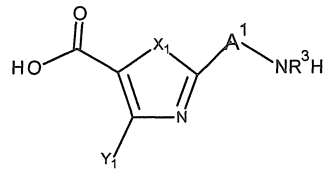
để thu được hợp chất có công thức (A-I);

trong đó R^1, R^2, Z, A^1, R^3 và Ar có nghĩa như được xác định ở trên. Theo nguyên tắc thứ tự các bước phản ứng là tùy ý. Có thể bắt đầu bằng phản ứng của hợp chất (a) với hợp chất (d), sau đó bằng phản ứng với hợp chất (b) để thu được hợp chất có công thức (A-I). Có thể có nhiều bước trung gian và nhiều hợp chất

trung gian thu được như được thể hiện chi tiết trong ví dụ dưới đây. Nhiều hợp chất chất trung gian cũng là hợp chất mới, sẽ được bao gồm trong sáng chế.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất quy trình sản xuất hợp chất có công thức chung (I) như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm các bước:

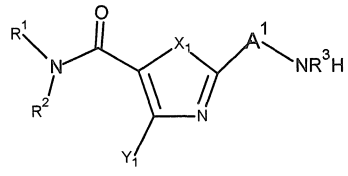
a) cho hợp chất có công thức (a)



(a)

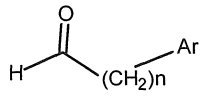
phản ứng với hợp chất có công thức (b) NH-R^1R^2,

để thu được hợp chất có công thức (c)



(c), và

b) còn cho hợp chất (c) phản ứng với hợp chất có công thức (d)

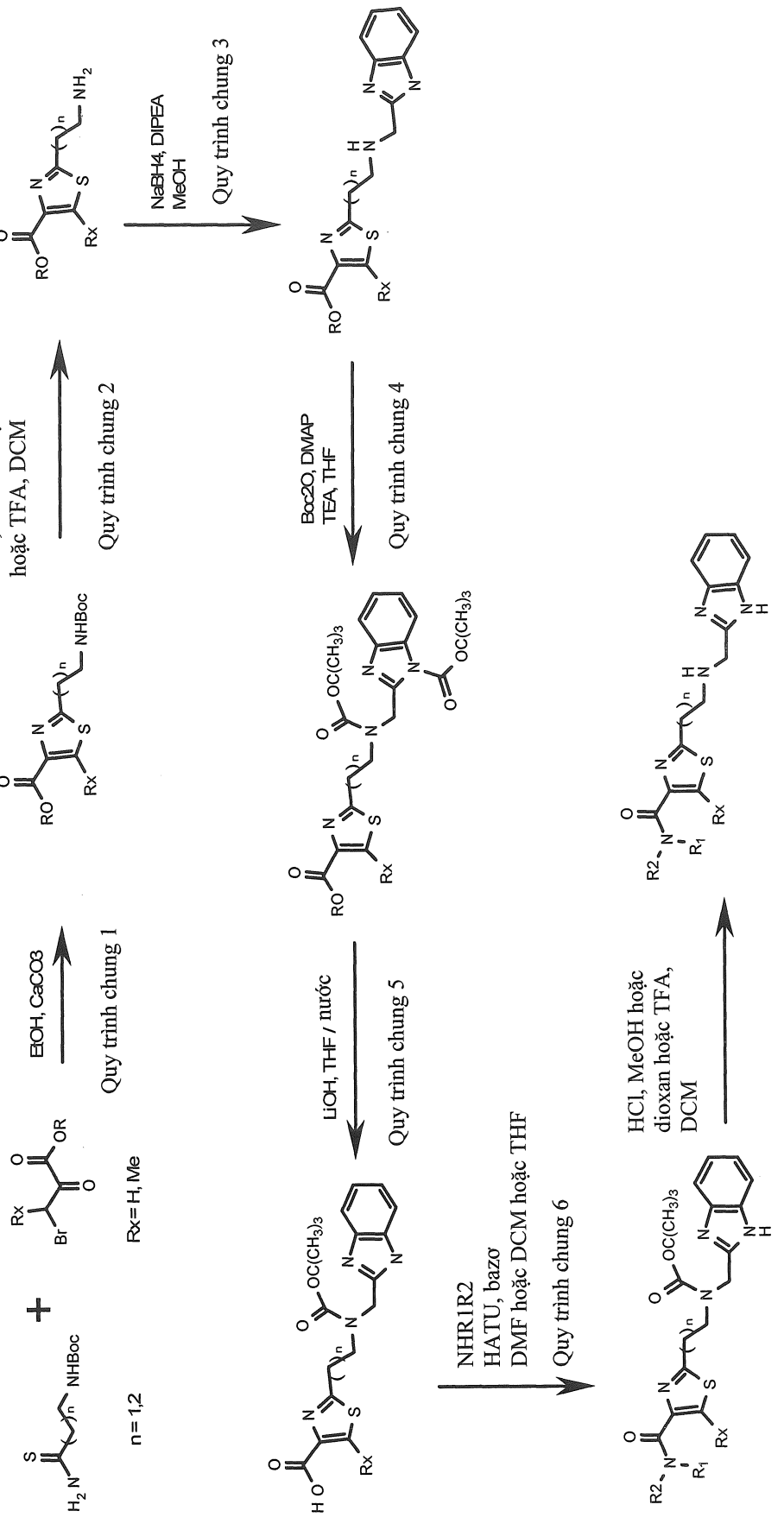


(d), với n = 0 đến 7, tốt hơn là từ 0 đến 5, tốt hơn là từ 0 đến 1 hoặc 2,

để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó X^1, Y^1, R^1, R^2, Z, A^1, R^3 và Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này. Theo nguyên tắc thứ tự các bước phản ứng là tùy ý. Có thể bắt đầu bằng phản ứng của hợp chất (a) với hợp chất (d), sau đó bằng phản ứng với hợp chất (b) để thu được hợp chất có công thức (I). Có thể có nhiều bước trung gian và nhiều hợp chất trung gian thu được như được thể hiện chi tiết trong các ví dụ dưới đây. Nhiều hợp chất trung gian cũng là hợp chất mới, sẽ được bao gồm trong sáng chế.

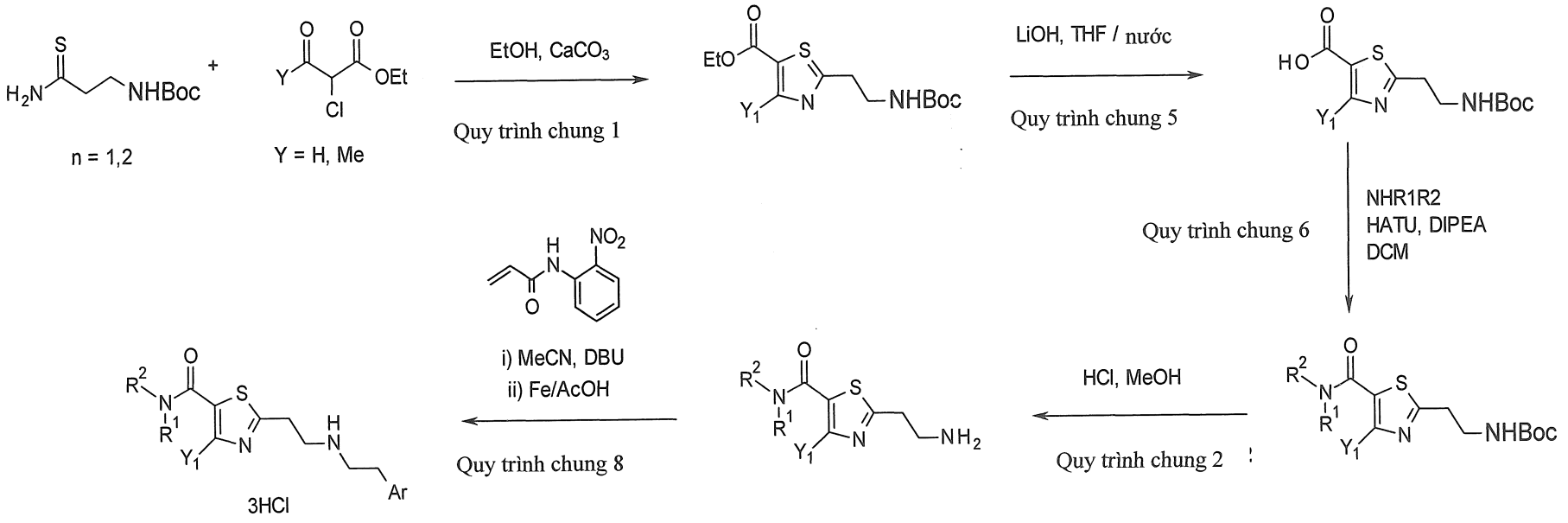
Sơ đồ chung 1



trong đó Rx là phần tử thế tùy ý với X^4 và tương ứng với Y^1

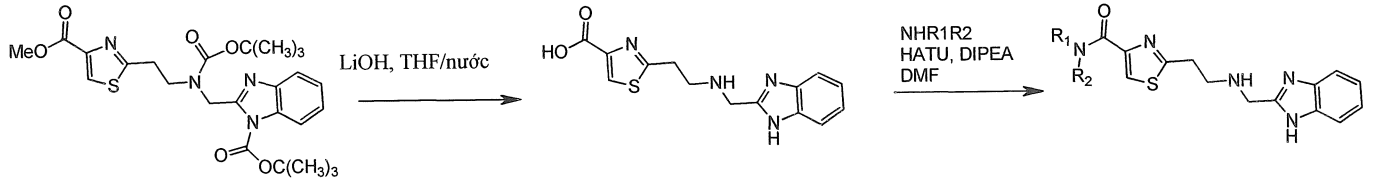
n là số nguyên như được xác định theo phạm vi của A^1

Sơ đồ chung I-1

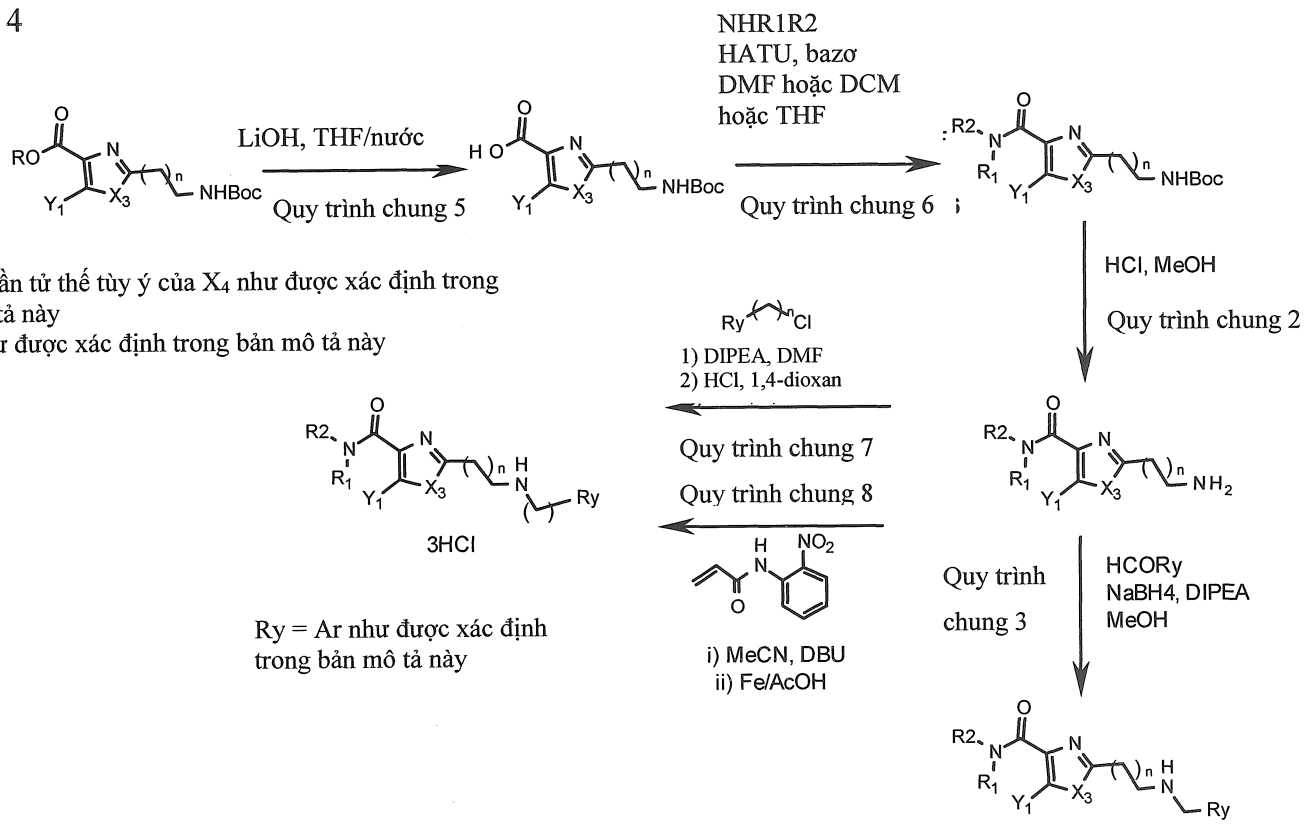


trong đó Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 2



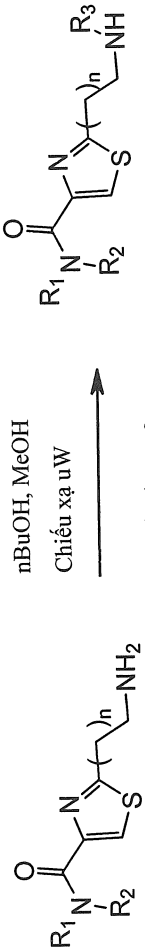
Sơ đồ chung 4



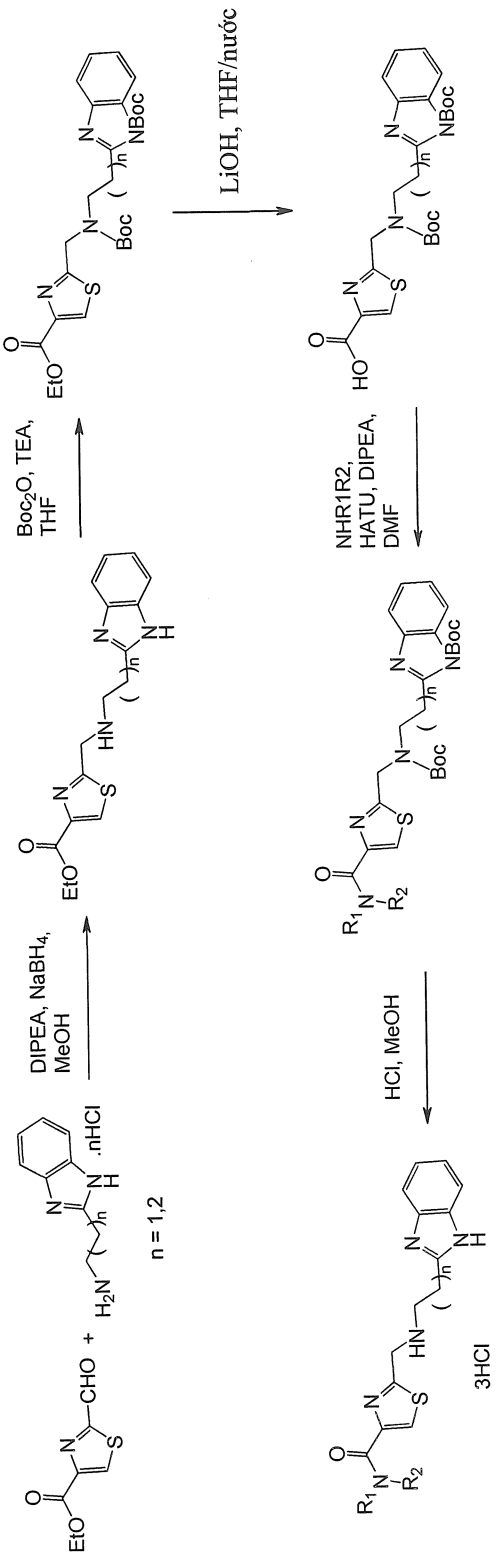
n = 1,2
Y1 = phần tử thế tùy ý của X_4 như được xác định trong bản mô tả này
X_3 = như được xác định trong bản mô tả này

Ry = Ar như được xác định trong bản mô tả này

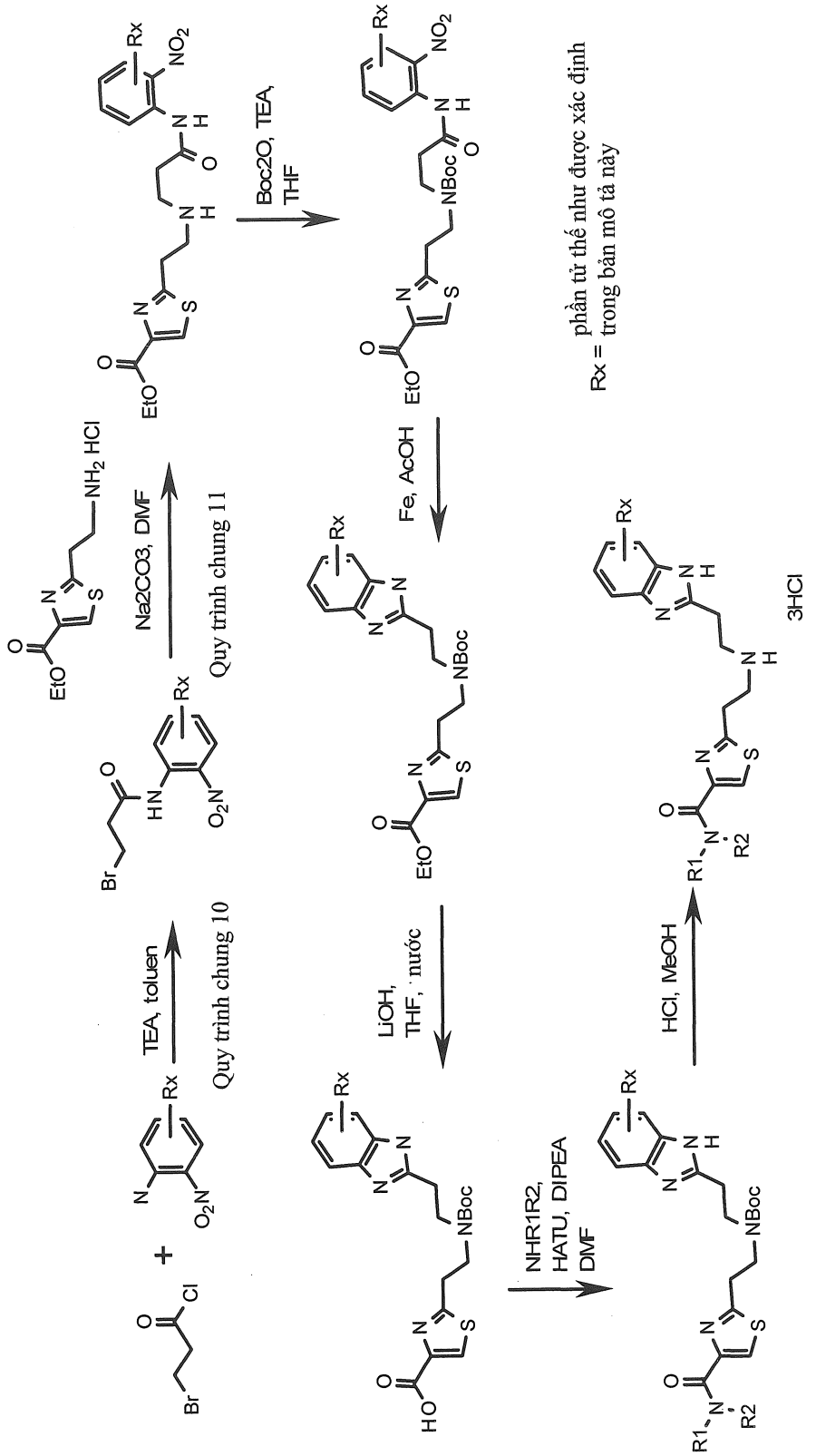
Sơ đồ chung 6



Sơ đồ chung 7

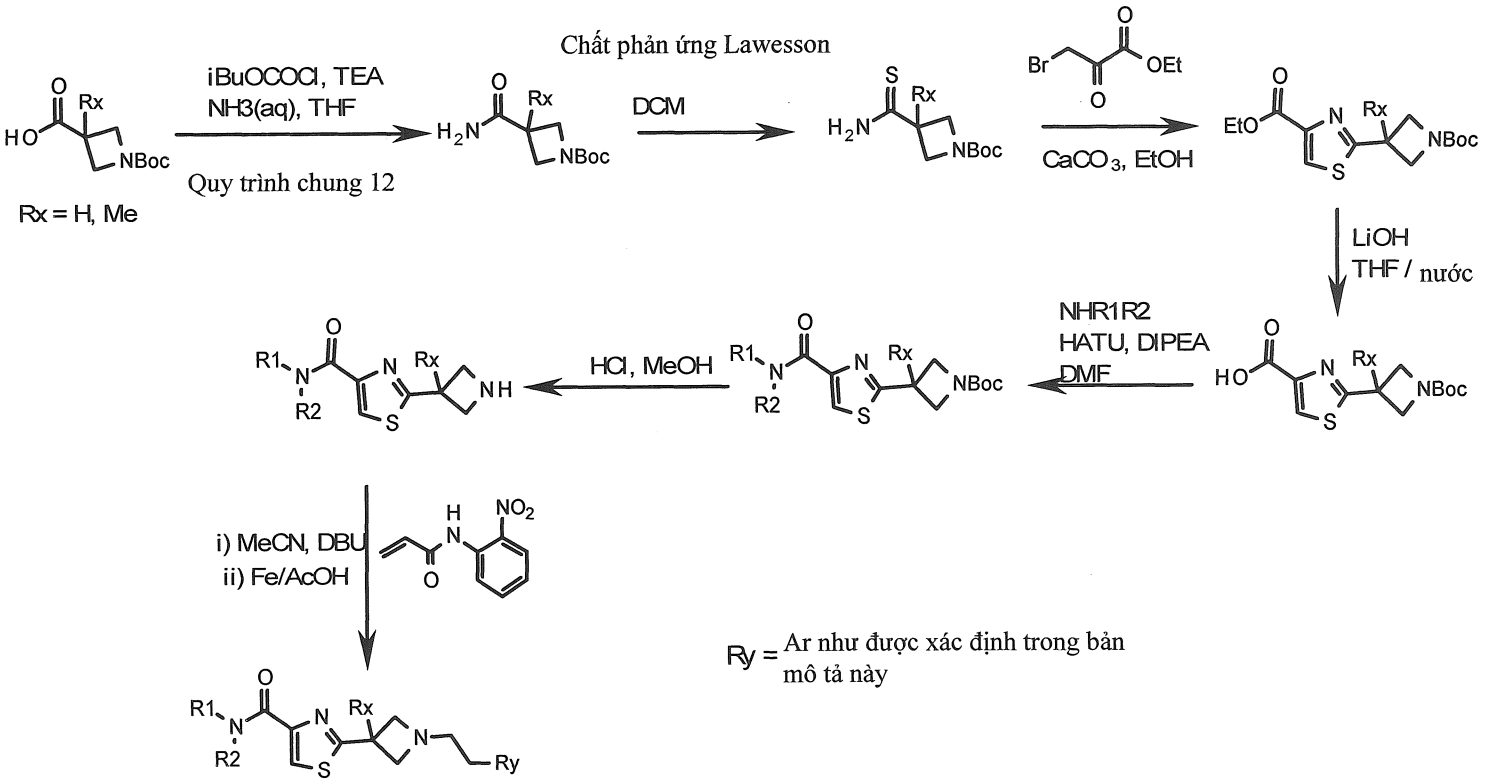


Sơ đồ chung 8



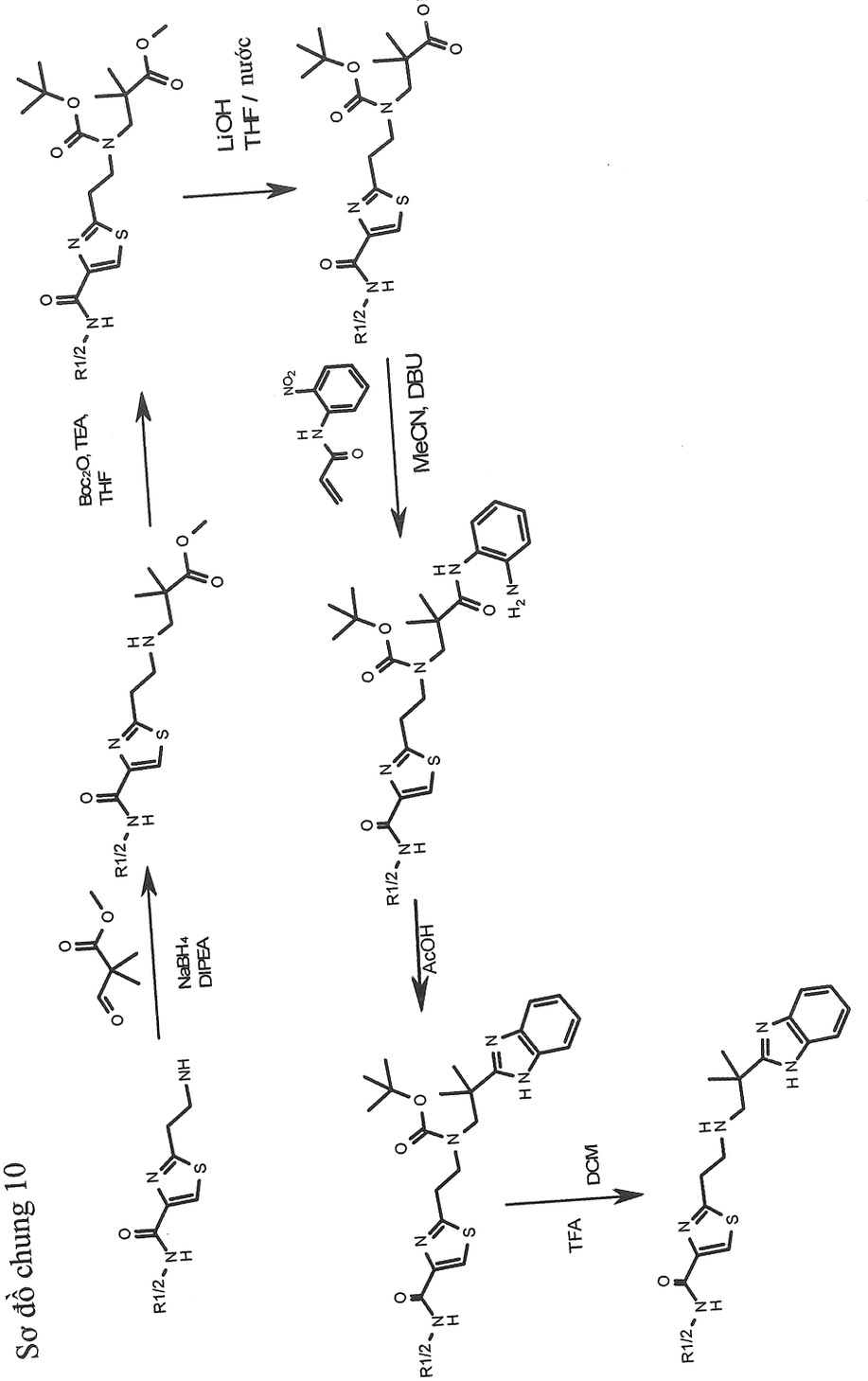
trong đó Rx là phần tử thế tùy ý R^4 với Ar = Het-2 như được xác định trong bản mô tả này

Sơ đồ chung 9

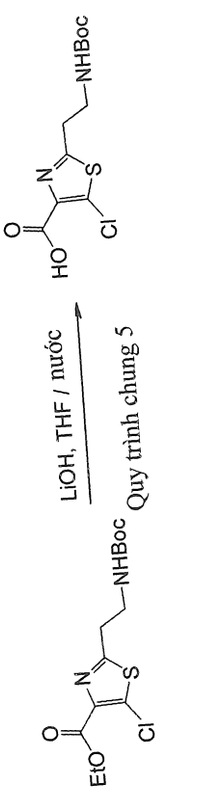


Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

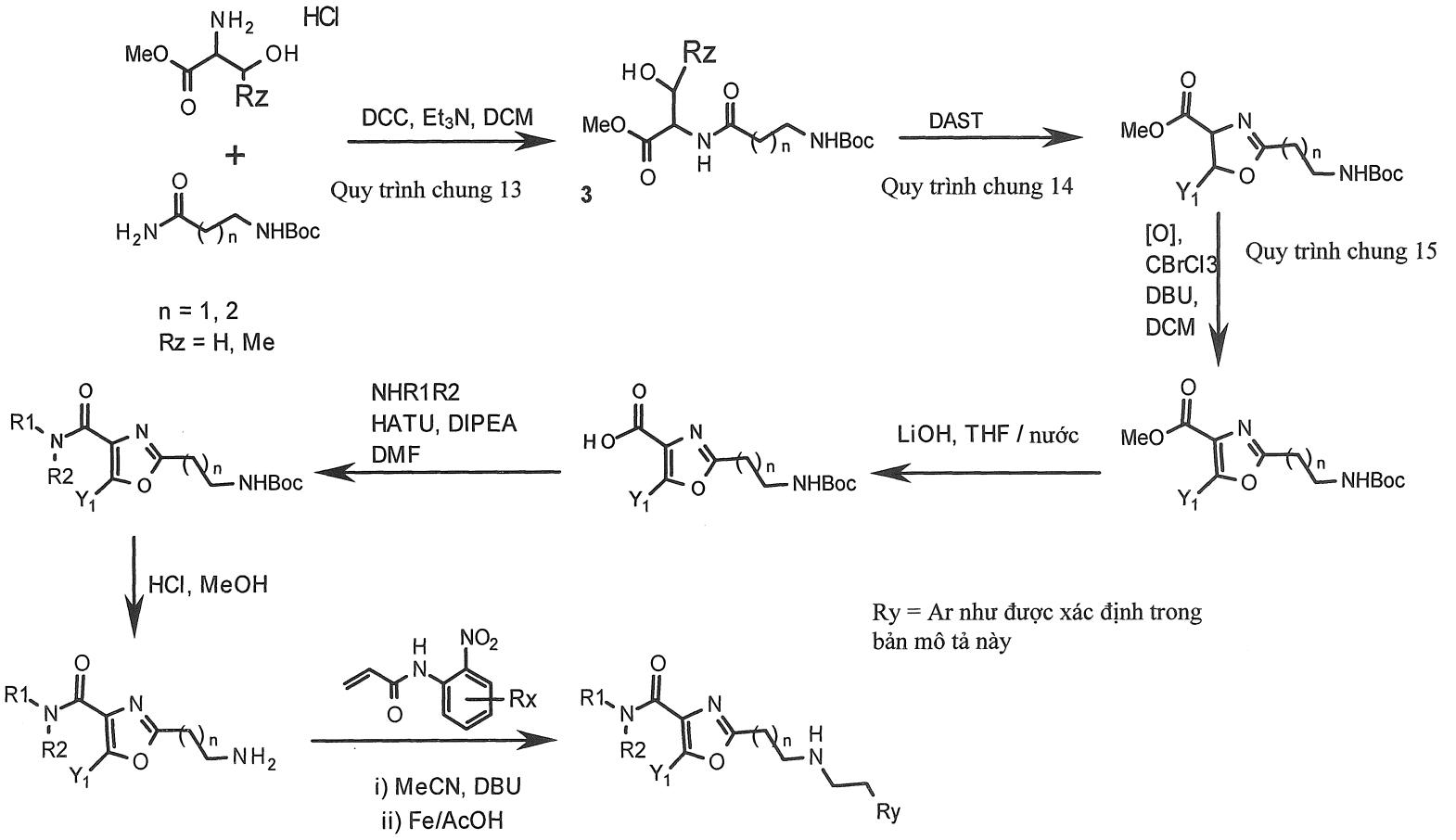
Sơ đồ chung 10



Sơ đồ chung 11



Sơ đồ chung 12

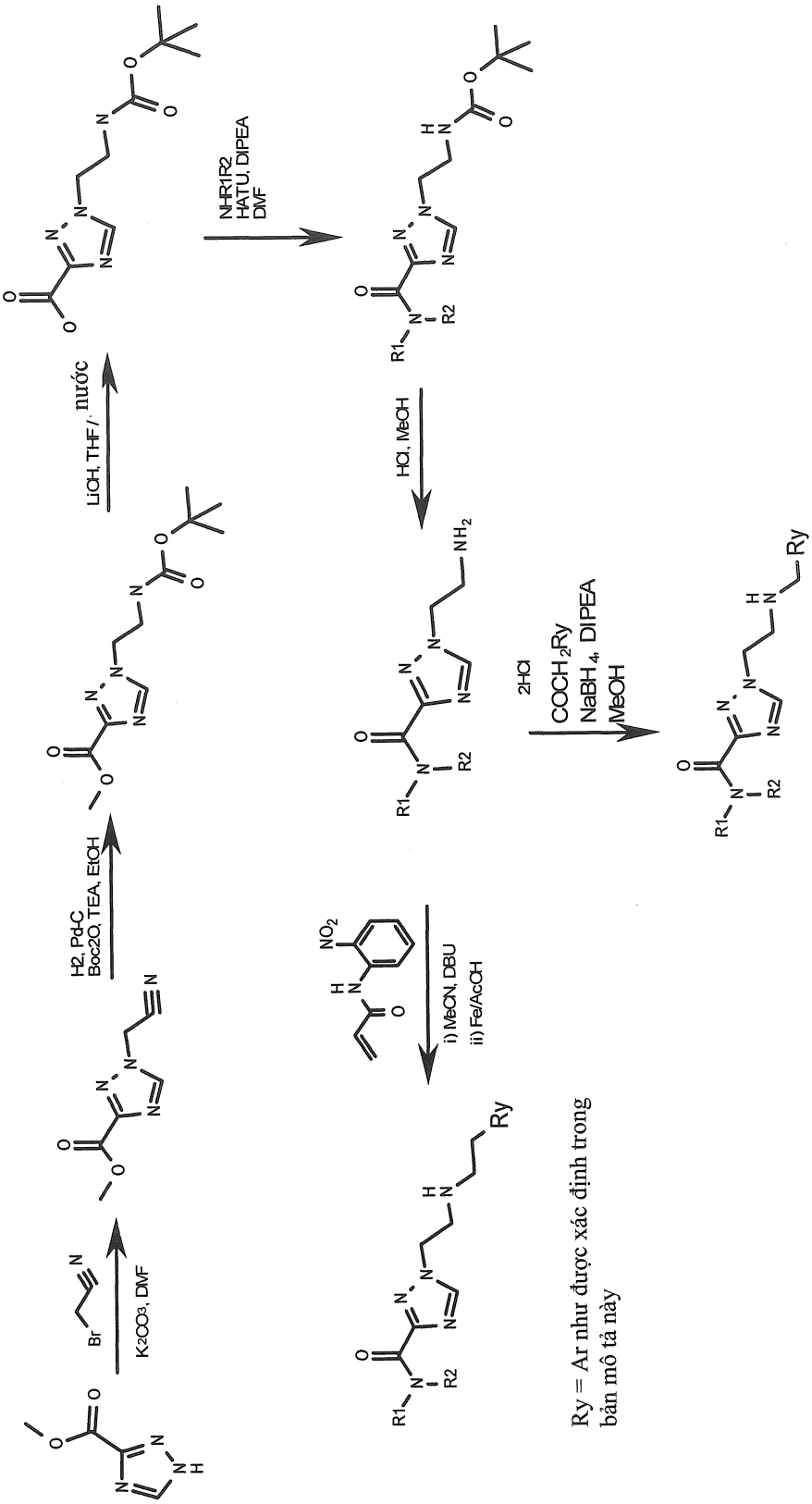


trong đó Y^1 là phần tử thế tùy ý với X^4 như được xác định trong bản mô tả này

Rx là phần tử thế tùy ý với phenyl như được xác định trong bản mô tả này

Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

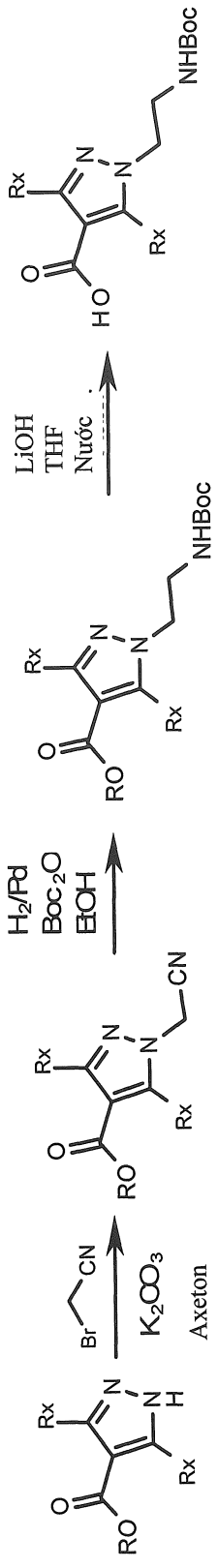
Sơ đồ chung 13



Ry = Ar như được xác định trong bản mô tả này

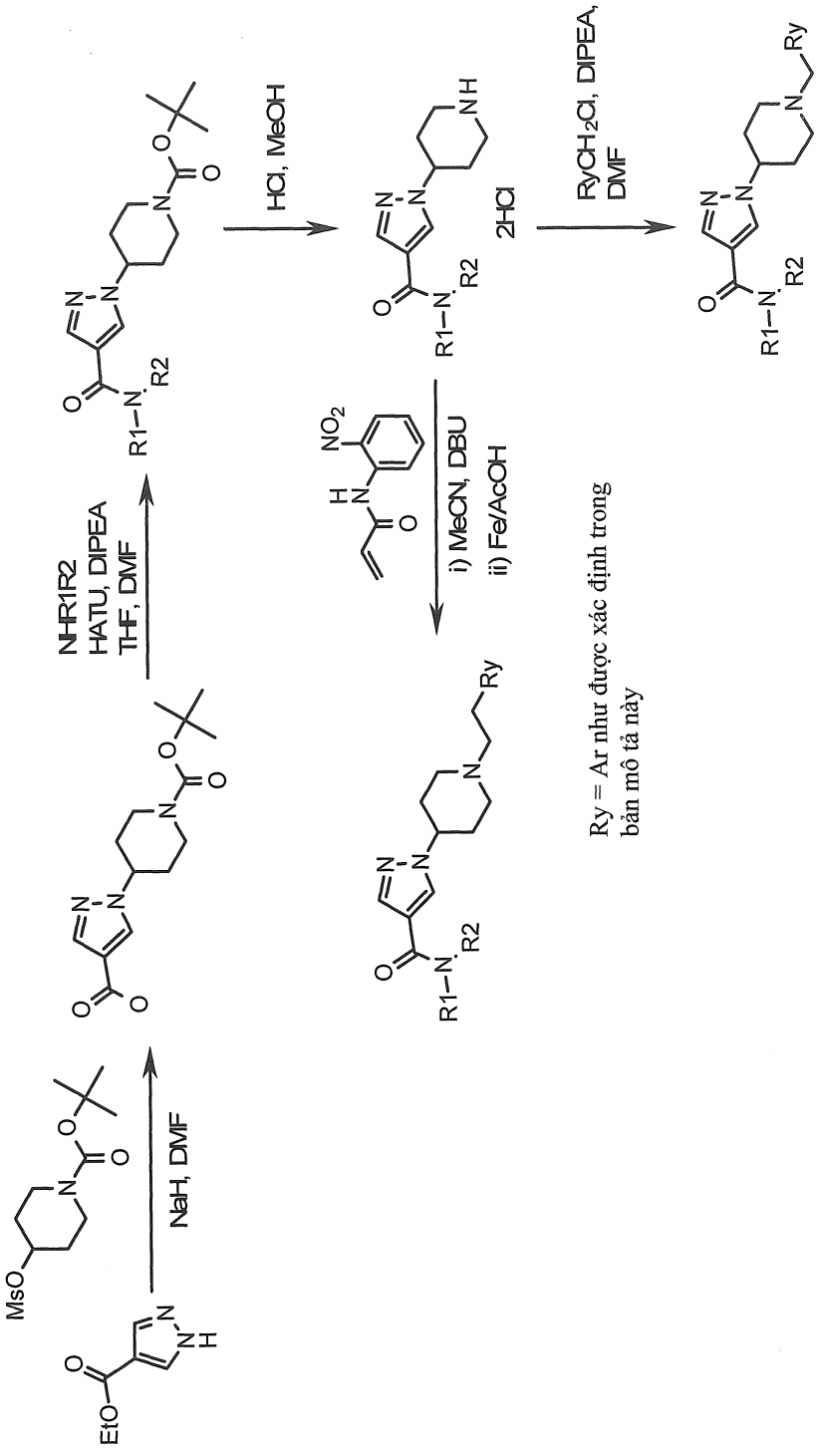
Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 14



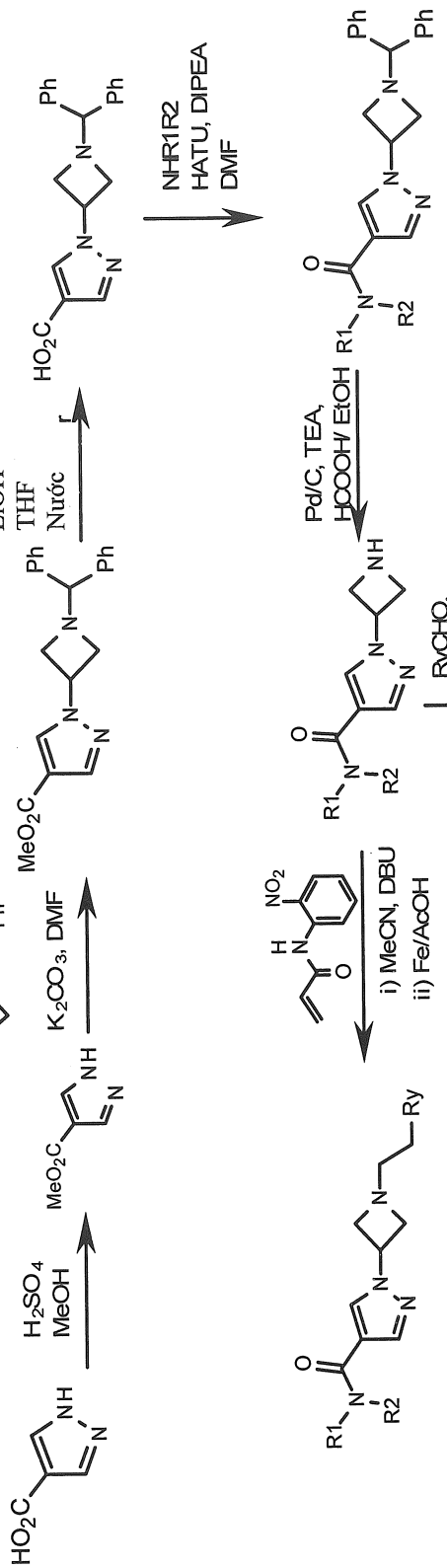
trong đó Rx là phần tử thế tùy ý với X^1 hoặc X^4 và tương ứng với Y^1

Sơ đồ chung 15



Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

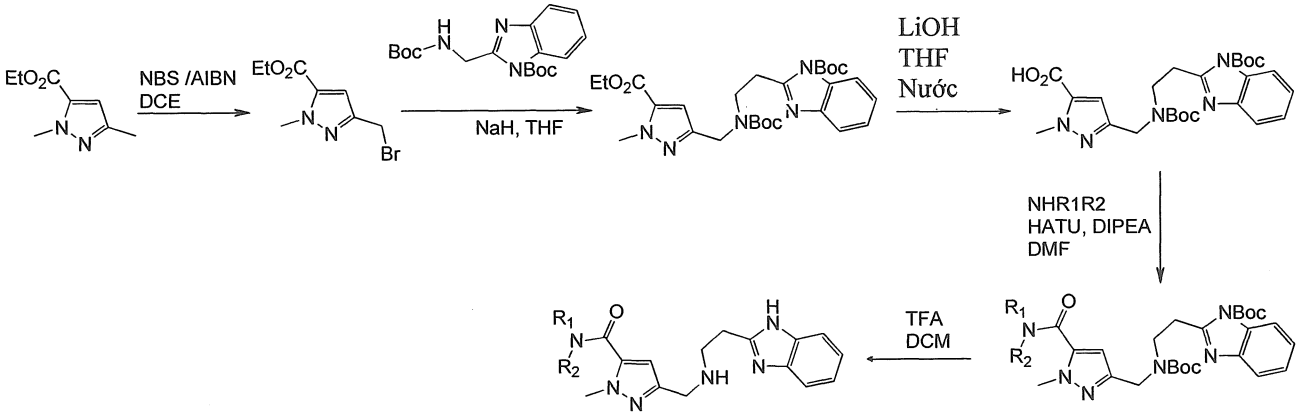
Sơ đồ chung 16



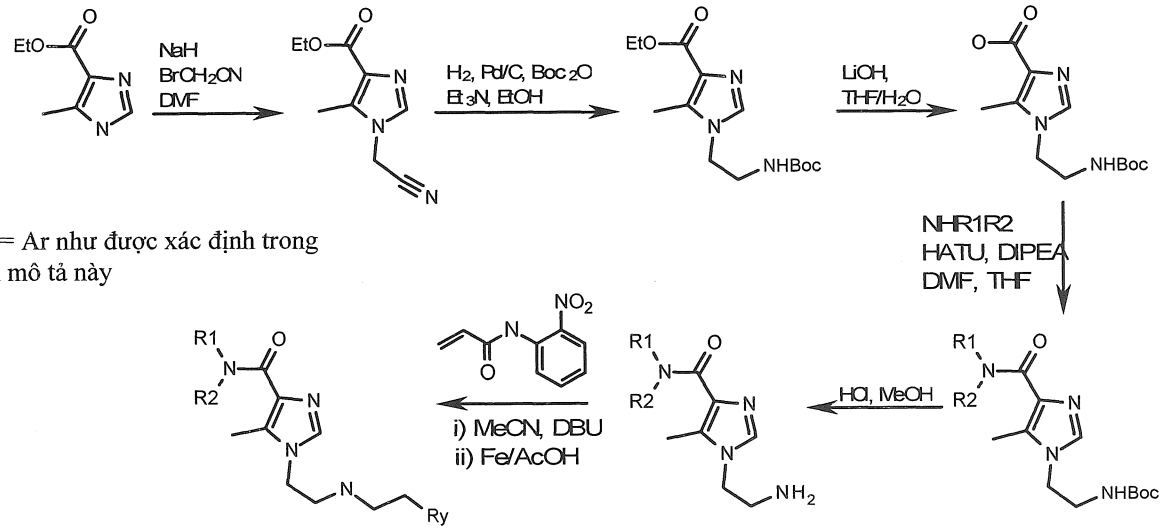
Ry = Ar như được xác định trong bản mô tả này

Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 18



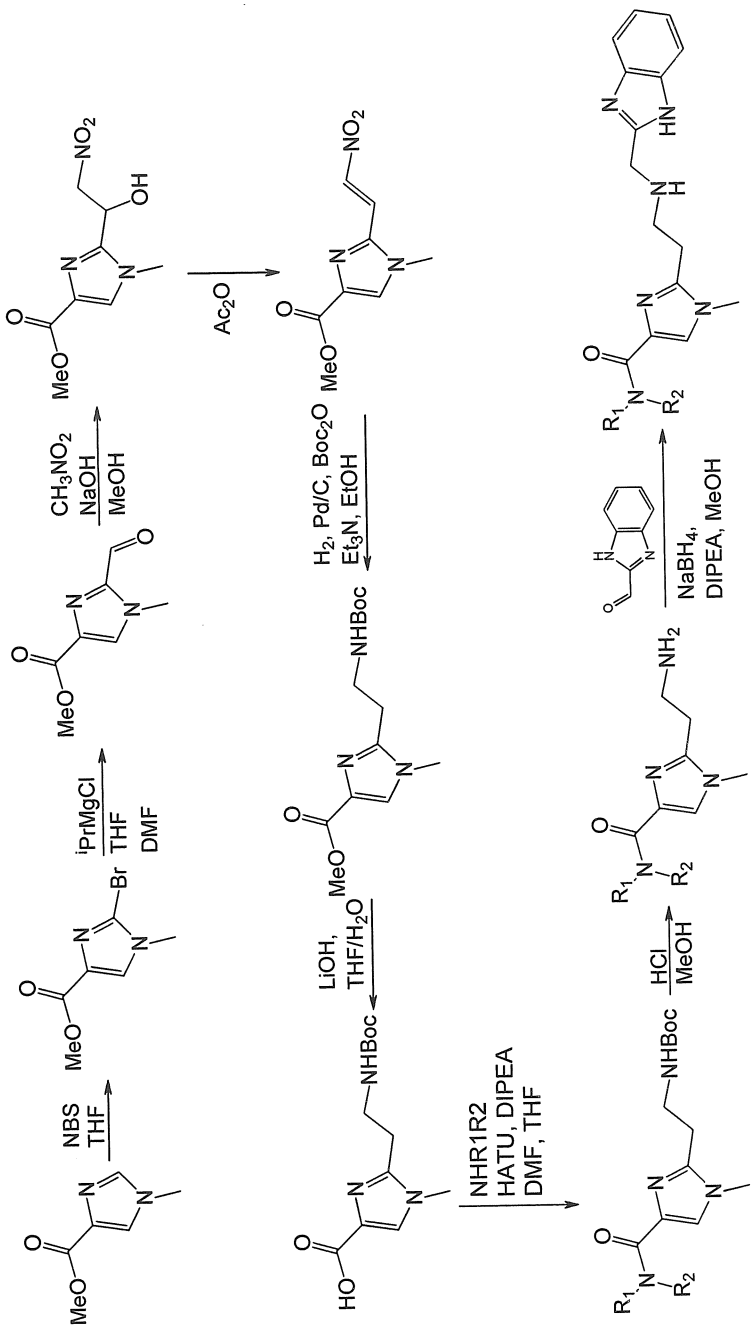
Sơ đồ chung 19



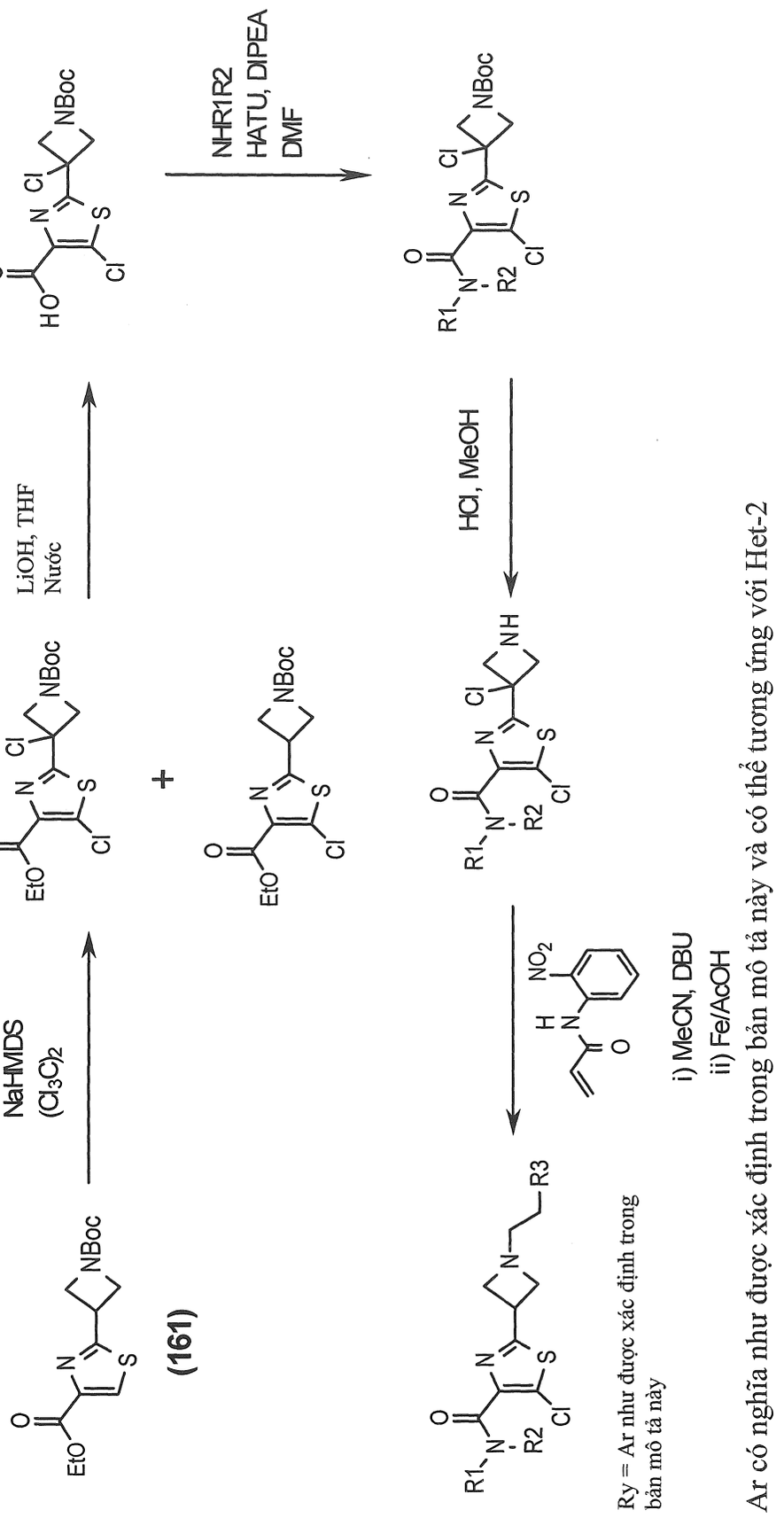
Ry = Ar như được xác định trong bản mô tả này

Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 20

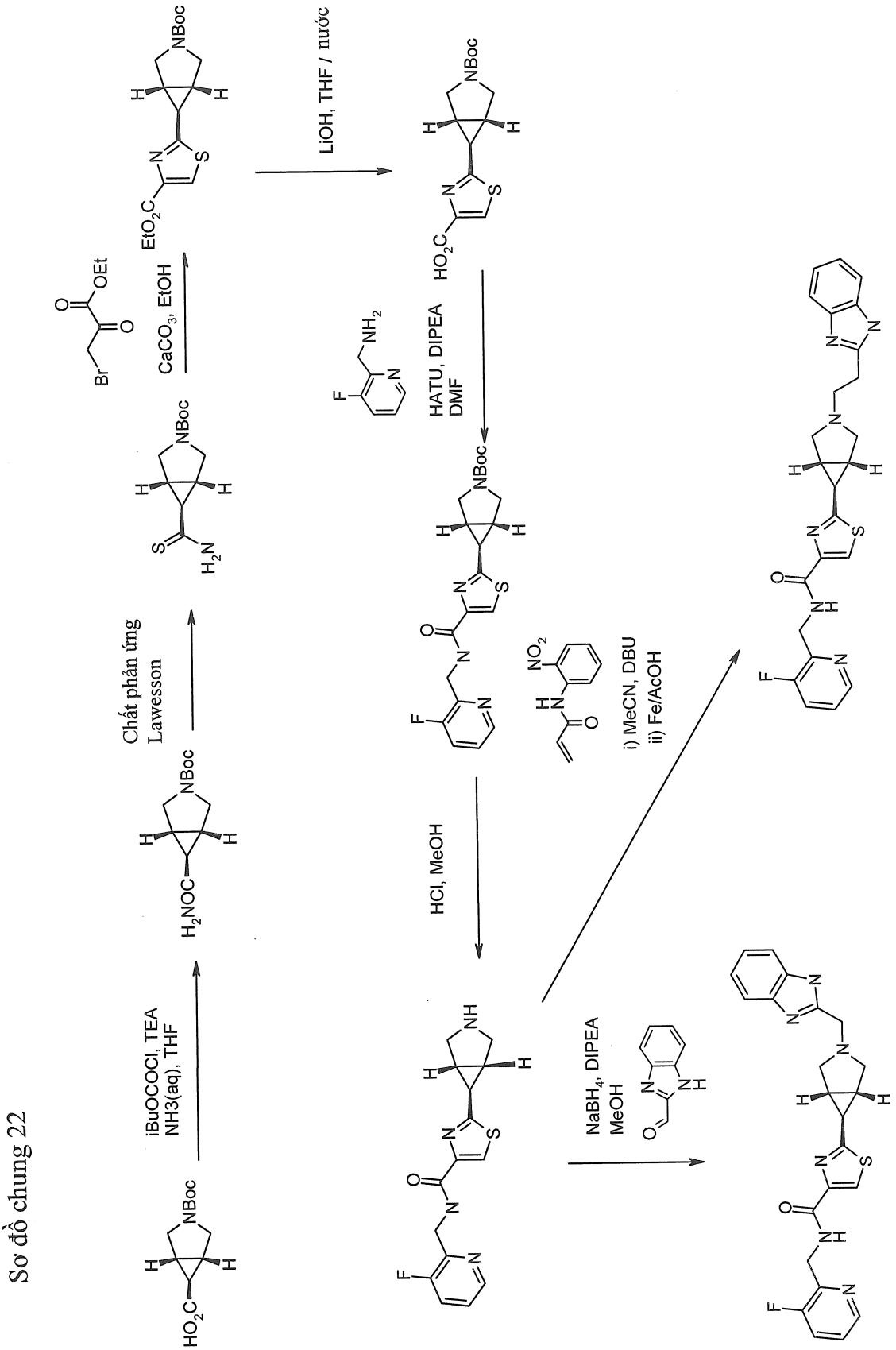


Sơ đồ chung 21

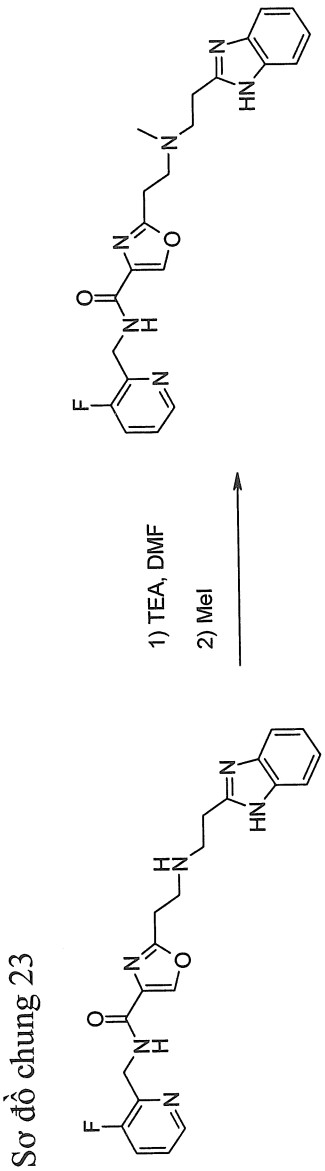


Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

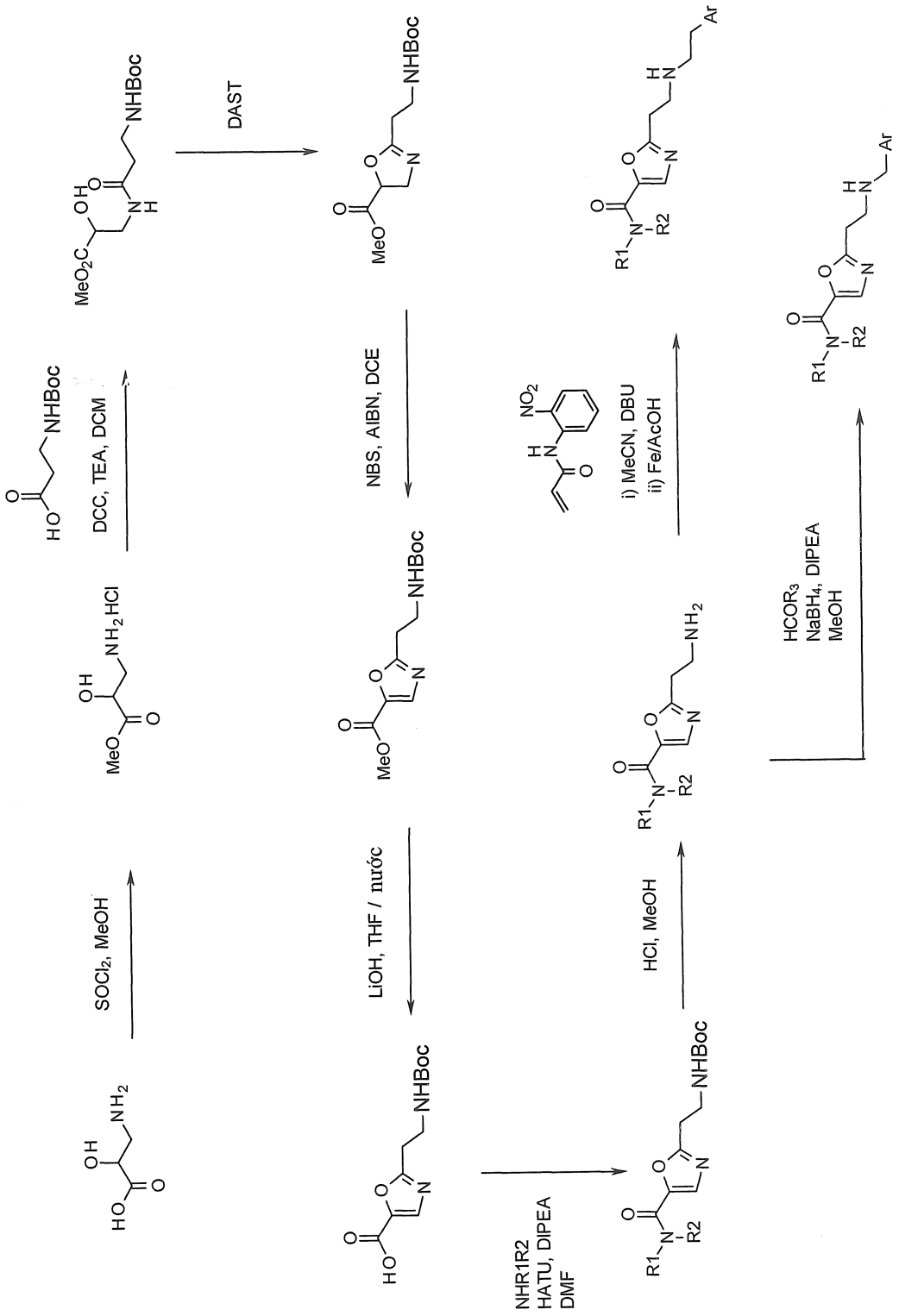
Sơ đồ chung 22



Sơ đồ chung 23

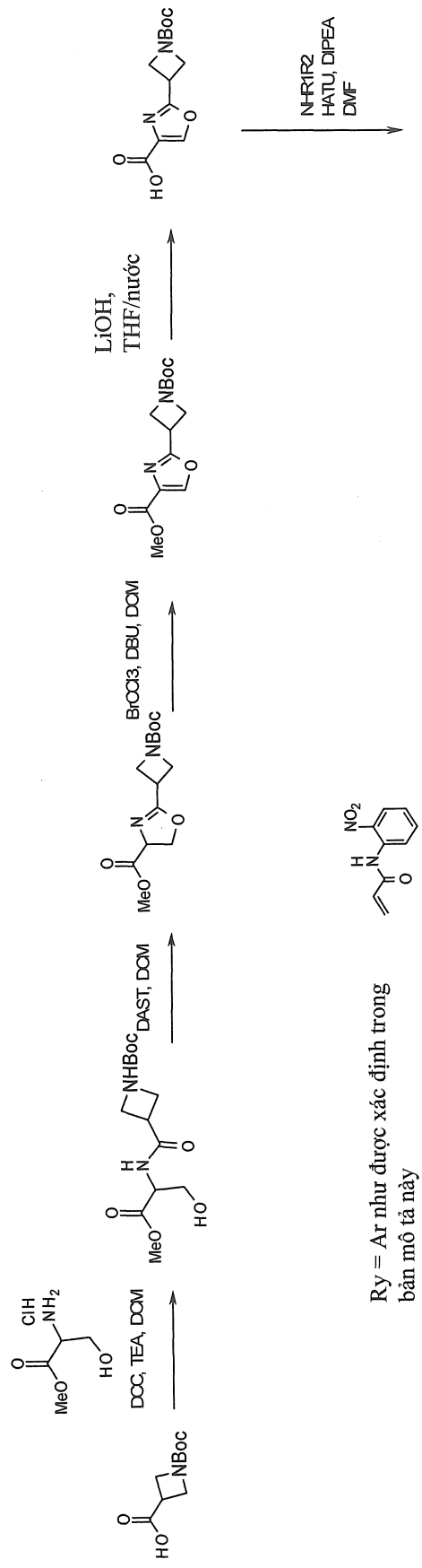


Sơ đồ chung 24



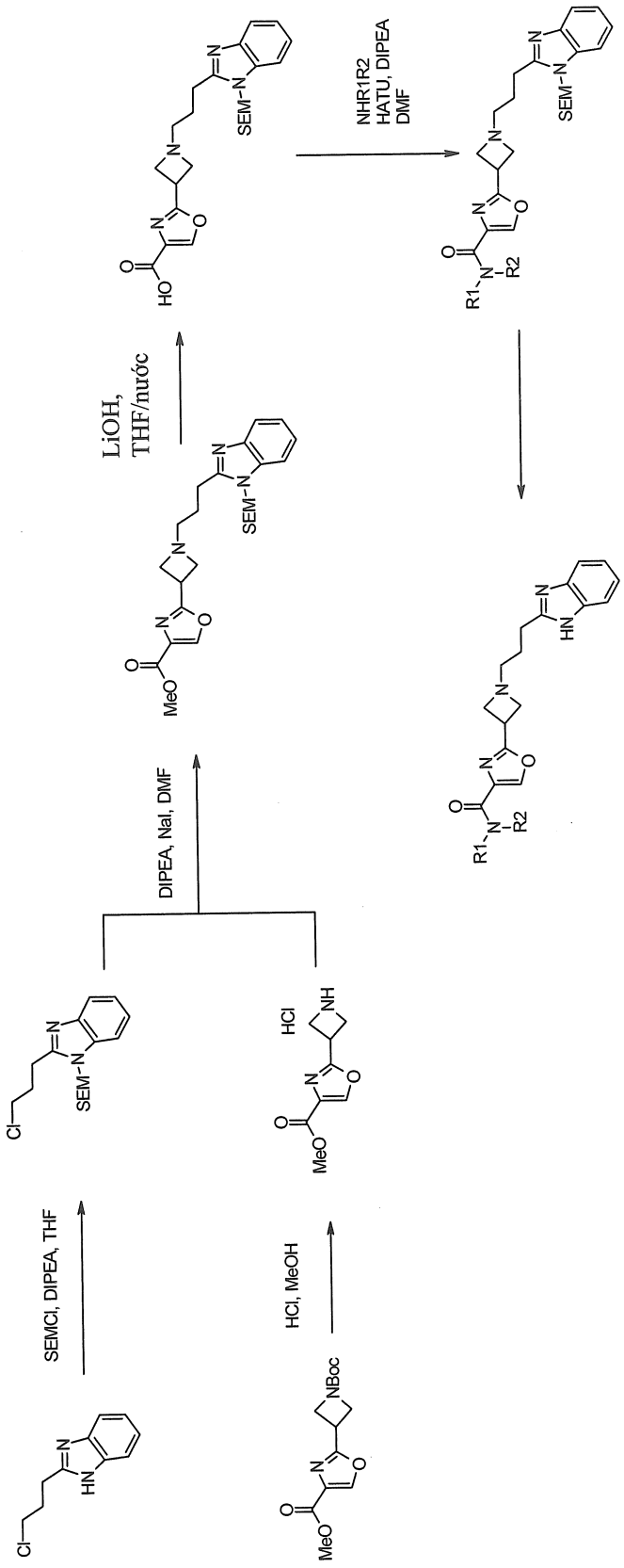
Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 25

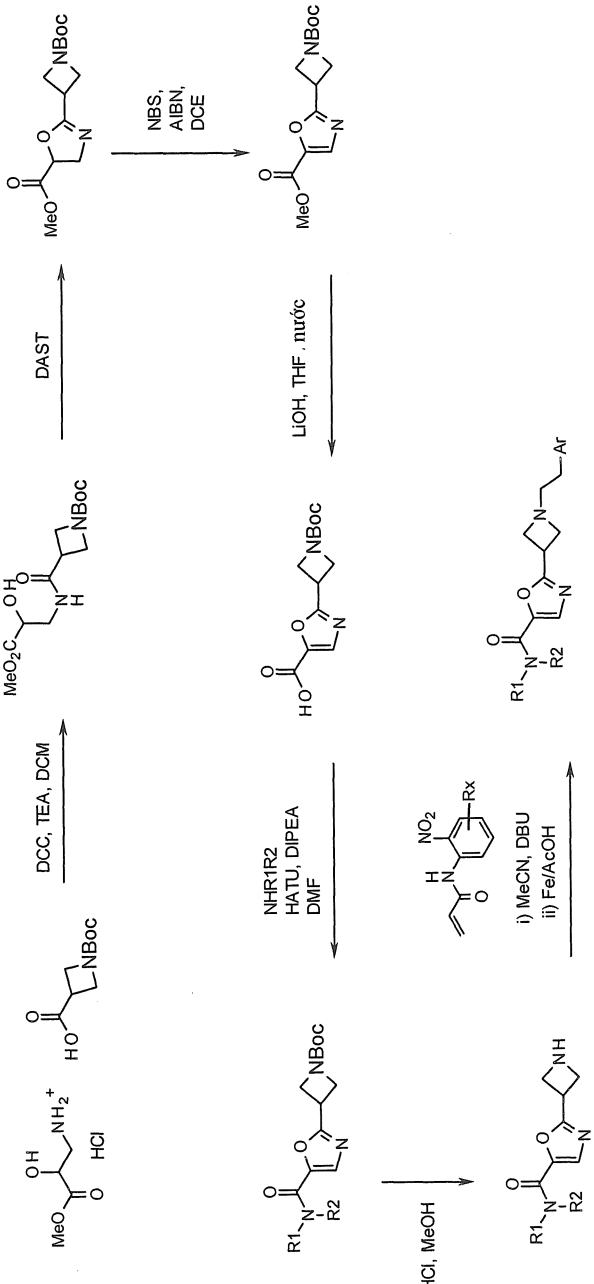


Ry = Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Sơ đồ chung 26



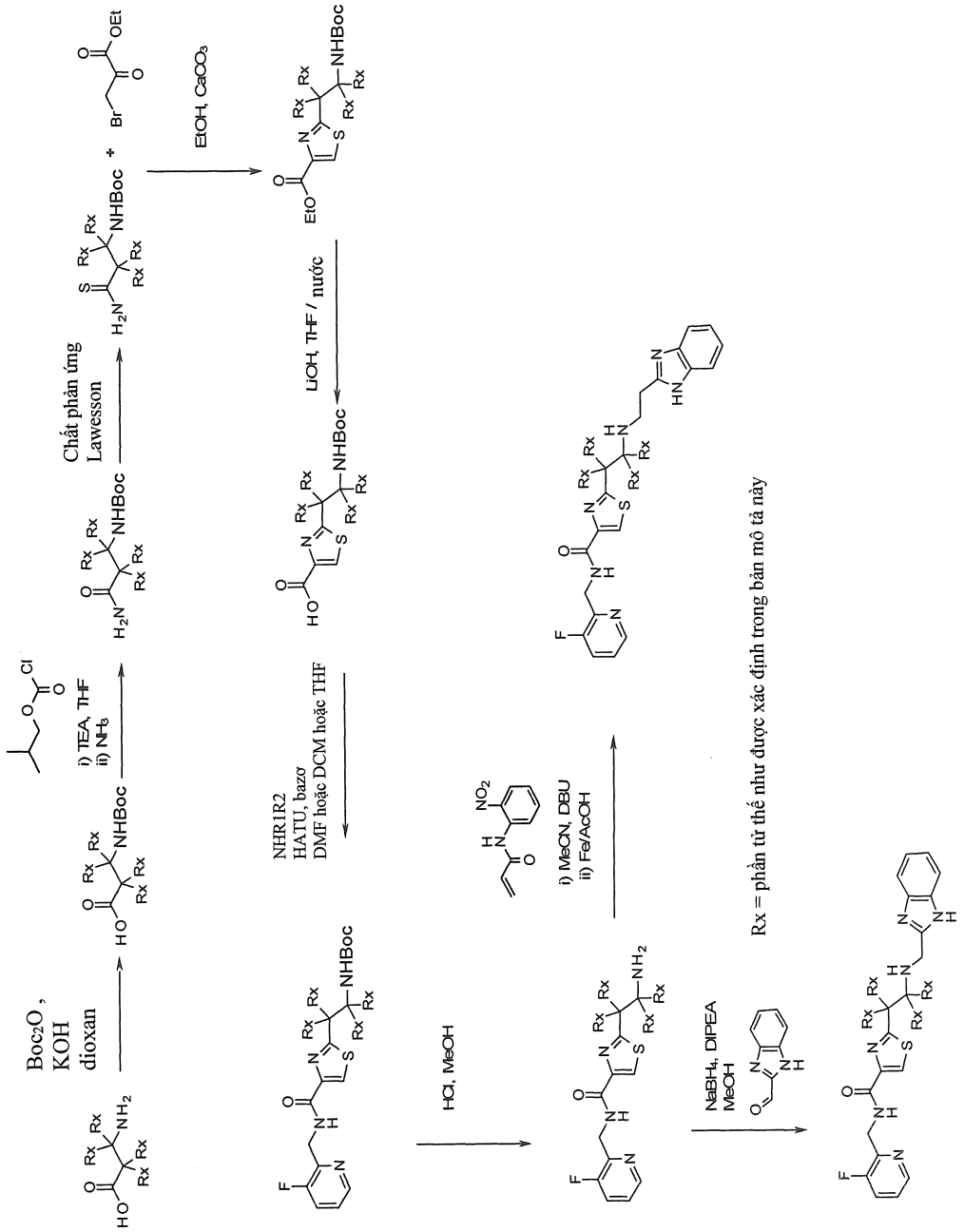
Sơ đồ chung 27



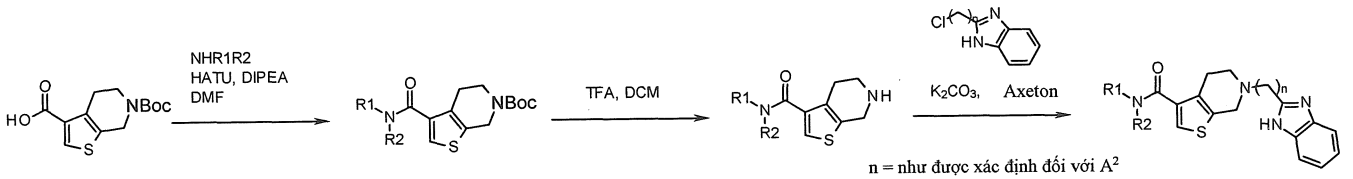
Ar có nghĩa như được xác định trong bản mô tả này và có thể tương ứng với Het-2

Rx = phần tử thế tùy ý của phenyl như được xác định trong bản mô tả này

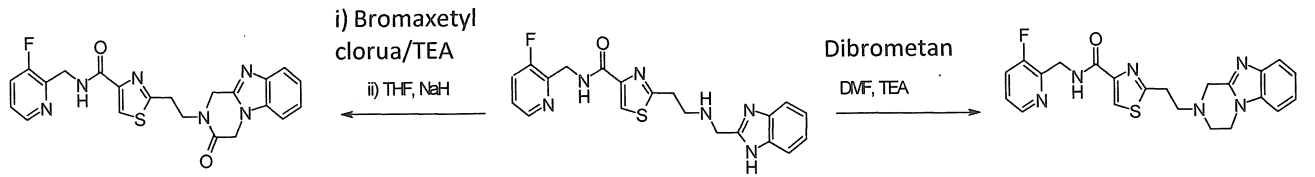
Sơ đồ chung 28



Sơ đồ chung 41

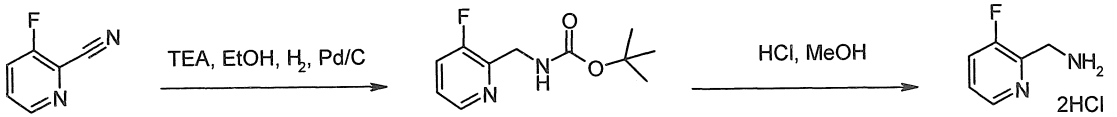


Sơ đồ chung 42

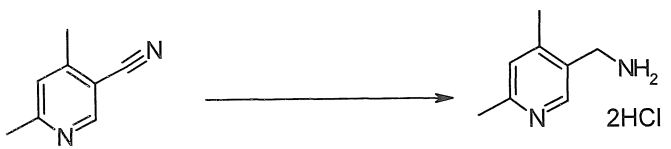


Các hợp chất trung gian

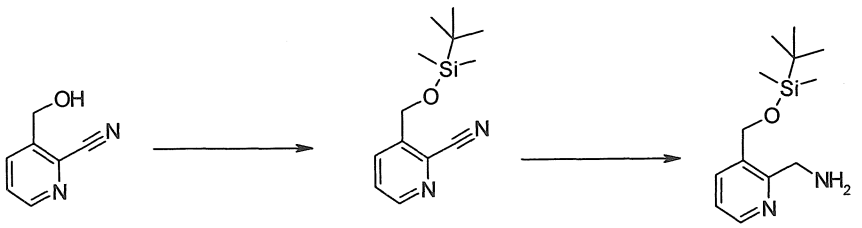
Sơ đồ A



Sơ đồ B

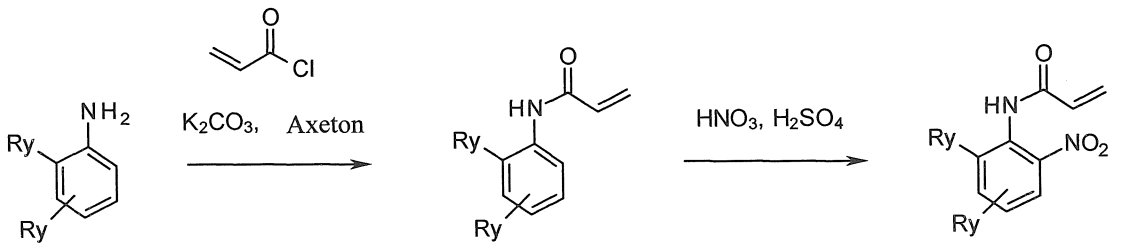


Sơ đồ C

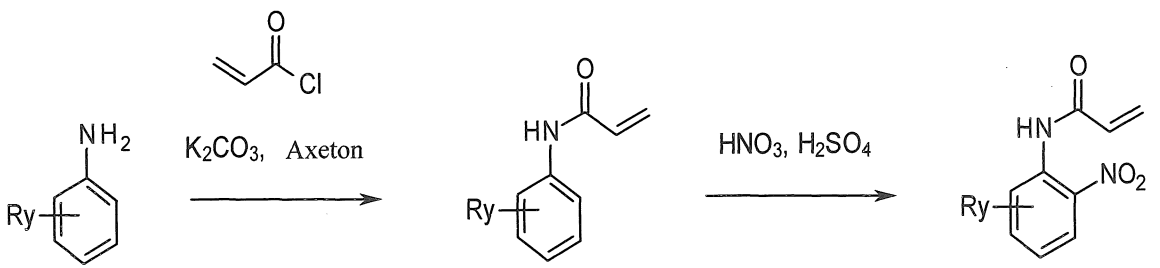


Sơ đồ chung K-I

Ry = phần tử thế của phenyl như được xác định trong bản mô tả này



Sơ đồ chung K-II



Ry = phần tử thế của phenyl như được xác định trong bản mô tả này

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa chi tiết hơn bằng các ví dụ dưới đây. Các ví dụ chỉ đơn thuần là giải thích, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể mở rộng các ví dụ cụ thể đến các hợp chất được bảo hộ.

Các thử nghiệm dược lý

1. Thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin (J774)

Thử nghiệm tế bào này cho phép định lượng liên kết của hepcidin với feroportin (Fpn) thông qua sự phát hiện hiển vi sự nội bộ hóa của hepcidin được đánh dấu huỳnh quang trong các tế bào J774. J774 là dòng tế bào đại thực bào chuột nhắt cho thấy biểu hiện Fpn nội sinh khi ủ với sắt (Knutson et al, 2005). Liên kết của hepcidin với Fpn gây ra quá trình nội bộ hóa và phân hủy cả hepcidin và Fpn. Tuy nhiên, TMR (6-carboxytetrametylrhodamin) flophor gắn với hepcidin vẫn còn liên quan đến tế bào sau khi phân hủy mạch chính peptit hepcidin. Do đó, sự phát hiện hiển vi của huỳnh quang TMR liên kết với tế bào là việc xác định hepcidin liên kết với Fpn và nội bộ hóa hepcidin và Fpn. Nếu TMR-hepcidin được ngăn không liên kết với Fpn, thì huỳnh quang TMR tế bào còn lại thấp (Dürrenberger et al, 2013). Tác dụng của hợp chất ức chế Fpn khối lượng phân tử nhỏ trong thử nghiệm này được đánh giá in vitro như được mô tả dưới đây.

Các tế bào J774, thu được từ khoảng 80% chủng giống nuôi cấy hợp dòng, được đặt $8x10^5$ tế bào/ml trong môi trường hoàn chỉnh (DMEM, 10% FBS, 1% Penixilin-Streptomyxin) chứa 200 µM Fe(III)NTA (axit nitrilotriaxetic), 100 µl mỗi lỗ của tấm MicroClear 96 lỗ (Greiner; Cat. 655090) và được nuôi ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Sau khi ủ qua đêm, các tế bào được rửa 3 lần bằng DMEM w/o phenol đỏ được làm ẩm trước, 30 µl/lỗ của DMEM w/o phenol đỏ được bổ sung sau khi rửa lần cuối và 10 µl/lỗ của dung dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm được bổ sung ba lần. Các tế bào J774 được ủ trước với hợp chất thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2 trong 15 phút. Trước khi TMR-hepcidin được bổ sung ở 25 nM nồng độ cuối cùng. Các tế bào được ủ trong tổng thể tích bằng 50 µl ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2 trong 2 giờ, sau đó chất nhuộm Hoechst 33342 được bổ sung vào nồng độ cuối cùng chứa 0,5 µg/ml để nhuộm nhân và ủ thêm trong 10 phút ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Các tế bào được

rửa 3 lần bằng PBS và được cố định trong 100 µl paraformaldehyt 4% trong PBS trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung dịch paraformaldehyt, các tế bào được rửa 3 lần bằng PBS 100 µl mỗi lỗ và các tấm được đậy kín bằng lá đậy tấm. Các hình ảnh huỳnh quang TMR (bước sóng kích thích 530-550 nm/bước sóng phát ra 575-625 nm/ thời gian tiếp xúc 400 ms) và Hoechst 33342 (bước sóng kích thích 360-370 nm/bước sóng phát ra 420-460 nm/thời gian tiếp xúc 10 ms) thu được sử dụng bộ thu ảnh tấm ScanR (Olympus) với vật kính NA cao 20x. Bốn tấm ảnh được thu từ mỗi lỗ và kênh huỳnh quang che phủ khoảng 1500 tế bào mỗi lỗ. Số liệu hình ảnh thu được được phân tích bằng phần mềm phân tích hình ảnh ScanR. Phân tích hình ảnh bao gồm việc phát hiện nhân (huỳnh quang Hoechst 33342), xác định vùng liên quan đến tế bào, ứng dụng kênh ảo và ngưỡng để cảm ứng hình nền kiểu bóng lăn, sau đó áp dụng thuật toán Tổng (Trung bình) để xác định huỳnh quang TMR liên quan đến các tế bào khi xác định định lượng đối với TMR-hepcidin được nội bộ hóa. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng số liệu thô Tổng (Trung bình) sử dụng đường cong "log(chất ức chế) với đáp ứng" lắp vào phần mềm Prism 5 (GraphPad Software Inc., phiên bản 5.02). Đối với mỗi bộ số liệu việc lắp vào mô hình "log(chất ức chế) với đáp ứng (ba thông số)" được so sánh với việc lắp vào mô hình "log(chất ức chế) với đáp ứng – độ dốc biến thiên (bốn thông số)" và số liệu IC_{50} của mô hình ưu tiên được sử dụng. Số liệu IC_{50} của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin được liên kê trong bảng 1. IC_{50} của hepcidin không được đánh dấu trong thử nghiệm này bằng 0,015 ± 0,011 µM.

Bảng 1 Số liệu IC_{50} trung bình (average - AVE) của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin được thể hiện đối với nhiều phép đo

Bảng 1

Hợp chất ví dụ số	J774 IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	J774 IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	J774 IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	J774 IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	J774 IC50 (uM)
1	0,012	72	1,36	114	0,118	161	0,361	210	4,913
2	0,035	74	0,21	115	>25,0 (< 50)	162	0,297	211	0,747
3	0,17	75	0,53	116	1,000	163	0,828	212	8,514
4	0,155	76	0,34	117	9,695	164	0,343	214	14,1

5	0,063	77	0,35	118	0,103	165	0,100	215	27,7
7	0,4	79	0,037	119	0,164	166	1,118	218	4,5
8	0,24	80	0,345	120	0,034	167	0,145	219	2,43
12	0,08	81	0,42	121	0,473	169	0,750	220	0,29
16	0,90	82	0,006	122	0,026	170	0,482	223	1,9
19	10,0	83	0,096	123	0,17	171	0,026	226	0,049
21	6,7	84	0,40	124	6,332	173	0,006	227	0,130
35	0,19	85	0,029	125	1,660	174	0,141	228	0,046
36	0,25	86	0,48	126	0,096	175	1,025	230	0,14
37	0,81	87	0,19	127	0,009	176	0,957	231	5,2
38	0,03	88	0,78	128	0,005	177	4,203	233	16
39	0,07	89	0,089	129	0,353	178	3,637	236	0,15
40	0,049	90	0,025	131	0,090	179	0,216	239	0,036
42	0,60	91	2,07	132	0,580	180	30,855	242	8,92
43	0,25	92	0,83	134	0,377	181	0,135	243	0,032
44	1,33	93	0,53	135	3,407	182	0,989	244	0,090
45	0,44	94	0,012	136	>10,49 (<50)	183	0,131	247	0,082
46	0,59	95	7,23	137	0,514	184	0,063	249	0,040
47	0,72	96	2,97	138	0,179	186	0,30	250	0,014
49	30,58	97	0,27	139	4,794	187	87	251	0,062
54	0,46	98	1,85	140	3,727	188	1,16	253	0,226
55	0,015	99	2,99	141	0,167	189	0,060	256	0,081
56	0,41	100	0,46	142	21,606	191	0,33	257	0,035
57	0,10	101	0,28	144	0,012	192	13,56	258	0,152
58	0,01	102	0,058	145	0,385	193	0,287	261	0,554
59	0,05	103	2,37	148	2,085	194	0,72	265	0,070
60	2,39	104	0,90	151	0,111	195	0,21	273	0,228
61	0,56	105	0,077	152	0,004	196	1,13	274	0,145
63	0,61	106	1,52	154	0,0083	198	27,05	275	26,035
64	0,13	108	0,13	155	0,347	199	0,78	276	27,160
65	0,85	109	0,076	156	2,462	205	0,37	277	0,011
68	2,5	110	1,699	157	0,717	206	0,18	278	0,476
69	0,26	111	0,035	158	0,047	207	0,183	279	2,009
70	0,53	112	0,378	159	0,091	208	0,012	280	50,000
71	0,24	113	>25,0 (<50)	160	0,256	209	0,379		

2. Thử nghiệm liên kết feroportin-hepcidin sinh lý

Thử nghiệm sinh lý này được phát triển để xác nhận sự ức chế của hepcidin liên kết với feroportin (Fpn) trực tiếp hơn. Sự ủ của TMR-hepcidin với Fpn ở người được tinh chế được phân lập từ các tế bào nấm men *Pichia pastoris* biểu hiện Fpn ở người

với đuôi ái lực FLAG đầu tận cùng C (Bonaccorsi di Patti, 2014) dẫn đến sự phân cực huỳnh quang tăng (FP) của phối tử TMR-hepcidin. Chất ức chế Fpn khối lượng phân tử nhỏ được kiểm tra sự ức chế liên kết của TMR-hepcidin với Fpn, khi được phát hiện bằng sự giảm tín hiệu TMR FP phụ thuộc liều, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Hỗn hợp chứa 1,3 µM Fpn ở người và 30 nM TMR-hepcidin trong đệm thử nghiệm FP chứa 50 mM Tris-HCl pH 7,3, 200 mM NaCl, 0,02% DDM, 0,1% BSA được đặt vào tấm đáy tròn thể tích thấp 384 lỗ màu đen (Corning, số lô 3677) ở 16 µl mỗi lỗ. 8 µl dung dịch pha loãng của hợp chất thử nghiệm được bổ sung hai lần để đạt đến Fpn cuối cùng và nồng độ TMR-hepcidin lần lượt bằng 1 µM và 20 nM. Các tấm được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng và huỳnh quang song song (S) và vuông góc (P) được xác định trong bộ đọc huỳnh quang Synergy H1 (BioTek). Các giá trị FP được tính toán mP theo công thức dưới đây.

$$mP = \frac{F_{\text{song song}} - F_{\text{vuông góc}}}{F_{\text{song song}} + F_{\text{vuông góc}}} \times 1000$$

Các giá trị IC_{50} được xác định bằng các giá trị mP được tính toán như được mô tả đối với thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin và được liệt kê trong bảng 2. IC_{50} của hepcidin chưa được đánh dấu trong thử nghiệm này bằng 0,37 ± 0,067 µM.

Bảng 2 Số liệu IC_{50} trung bình (AVE) của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm liên kết hepcidin-feroportin sinh lý được thể hiện đối với nhiều phép đo.

Bảng 2

Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)
1	0,016
2	0,017
3	0,071
5	0,0511
7	0,18
8	0,282

Bảng 2 - tiếp

Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	FP IC50 (uM)
12	0,86	81	2,974	121	5,1	166	0,37	219	1,1
16	1,72	82	0,374	122	0,214	167	0,104	220	0,093
19	10,22	83	1,046	123	0,112	169	0,54	223	2,680
21	1,43	84	2,412	124	3,5	170	0,28	226	0,026
35	2,16	85	1,866	125	3,7	171	0,066	227	0,096
36	3,65	86	4,957	126	0,12	173	0,031	228	0,021
37	1,90	87	2,249	127	0,023	174	0,32	230	0,058
38	0,233	88	6,757	128	0,036	175	0,95	231	1,658
39	1,34	89	0,922	129	1,078	176	1,16	233	6,776
40	0,068	90	0,418	131	0,133	177	15,44	236	0,123
42	2,17	91	12,060	132	0,57	178	1,92	239	0,038
43	1,52	92	1,268	134	0,97	179	0,42	242	27,810
44	5,34	93	1,03	135	36,90	180	22,40	243	0,034
45	2,1	94	0,044	136	6,85	181	0,089	244	0,182
46	4,34	95	13,040	137	1,04	182	0,33	247	0,178
47	3,42	96	7,286	138	0,16	183	0,19	249	0,044
49	23,97	97	2,132	139	63,1	184	0,10	250	0,019
54	11,37	98	5,713	140	6,9	186	0,14	251	0,071
55	0,087	99	4,327	141	0,049	187	35,48	253	0,1481
56	0,566	100	1,419	142	10,5	188	0,63	256	0,046
57	0,43	101	0,315	144	0,073	189	0,047	258	0,194
58	0,076	102	0,258	145	0,35	191	0,52	257	0,038
59	0,270	103	2,525	148	7,3	192	49,26	261	0,4396
60	0,974	104	1,756	150	73	193	0,074		
61	1,690	105	0,420	151	0,089	194	0,73		
63	0,846	106	4,457	152	0,023	195	0,077		
64	1,237	108	0,478	153	57,77	196	0,87		
65	0,95	109	0,172	154	0,030	199	0,45		
68	4,056	110	3,422	155	0,46	205	0,29		
69	1,513	111	0,051	156	0,71	206	0,036		
70	1,065	112	1,035	157	4,27	207	0,047		
71	0,508	113	71,2	158	0,041	208	0,019		
72	0,931	114	0,23	159	0,035	209	0,038		
74	0,451	115	109	160	0,097	210	1,877		
75	1,830	116	0,058	161	0,26	211	0,154		
76	5,083	117	9,0	162	0,14	212	3,758		
77	2,813	118	0,25	163	2,97	214	3,188		
79	0,820	119	5,3	164	0,14	215	15,610		
80	2,276	120	0,071	165	0,061	218	2,2		

3. Sự ức chế hoạt động vận chuyển sắt trung gian feroportin trong thử nghiệm phản ứng sắt

Lượng sắt nội bào được xác định trực tiếp trong thử nghiệm này bằng cách giám sát hoạt động của gen chỉ thị beta-lactamaza (BLA) dung hợp với vùng gen khởi động feritin ở người và yếu tố điều hòa sắt liên kết (iron regulatory element - IRE) có trong vùng không dịch mã 5' của feritin mARN. Sự biểu hiện của feroportin (Fpn) trong dòng tế bào này dẫn đến sắt hồi lưu và lượng sắt thấp hơn như được phản ánh bởi hoạt tính thấp hơn của gen chỉ thị. Mặt khác, sự ức chế hồi lưu sắt trung gian Fpn dẫn đến lượng sắt tế bào tăng được phát hiện do hoạt động của gen chỉ thị tăng. Hợp chất ức chế Fpn khối lượng phân tử nhỏ được kiểm tra đối với tác dụng phụ thuộc liều trong thử nghiệm phản ứng sắt in vitro này như được mô tả dưới đây.

Dòng tế bào HEK-293 #354 được tạo ra bằng sự tích hợp ổn định của (i) kết cấu dung hợp Fpn-GFP ở người được chèn vào dẫn xuất của plasmit pTRE-Tight-BI cảm ứng doxyxyclin (Clontech, số lô 631068) và (ii) vùng gen khởi động ferritin ở người-gen chỉ thị BLA vào dẫn xuất của dòng tế bào HEK-293 Tet-ON Advanced (Clontech). Để tạo ra cấu trúc gen chỉ thị feritin-BLA, đoạn 1,4 kb của vùng gen khởi động feritin H ở người được khuếch đại bởi PCR từ ADN hệ gen của người (mồi xuôi 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; mồi ngược 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3') và được chèn vào phía trước gen BLA có mặt trong plasmit pcDNA™6.2/cGeneBLAzer™-DEST (Invitrogen, số lô 12578-043) theo đó thay thế vùng gen khởi động CMV ban đầu và đặt IRE mà điều hòa sự dịch mã của gen feritin khoảng 170 bp hướng xuôi codon bắt đầu của gen chỉ thị. Các tế bào #354 thu được từ khoảng 80% chủng giống nuôi cấy hợp dòng, được nuôi ở $1,8x10^5$ tế bào/ml trong môi trường DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, số lô 31331-028) chứa 10% FBS (Clontech, số lô 631106), 1% Penixilin-Streptomyxin, 200 µg/ml Hygromyxin B (Invitrogen, số lô 10687-010), Blasticidin 5 µg/ml, (Invitrogen, số lô R210-01), 4 µg/ml doxyxyclin (Clontech, số lô 631311), 50 µl mỗi lỗ của tấm phủ PDL 384 lỗ và được nuôi ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Sau khi ủ qua đêm, 10 µl/lỗ dung dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm được bổ sung bốn lần và các tấm được ủ thêm qua đêm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Các tế bào được rửa 3 lần bằng 25 µl HBSS mỗi lỗ. Hoạt tính BLA được phát hiện bằng cách bổ sung 5 µl/lỗ của chất phản

ứng GeneBlazer CCF4-AM (Invitrogen, số lô K1085) vào các tế bào. Sau khi ủ các tấm trong tối ở nhiệt độ 18°C trong 60 phút, tín hiệu huỳnh quang xanh da trời và xanh lá cây được đo trong bộ đọc tấm huỳnh quang Safire2 (Tecan) có bước sóng kích thích ở 410 nm và bước sóng phát ra ở 458 nm (xanh da trời) và 522 nm (xanh lá cây). Tỷ lệ huỳnh quang xanh da trời/xanh lá cây khi xác định đối với hoạt tính BLA được tính toán và các giá trị EC_{50} được xác định bằng tỷ lệ huỳnh quang xanh da trời/xanh lá cây như được mô tả đối với thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin. Số liệu EC_{50} của chất ức chế Fpn được kiểm tra được liệt kê trong bảng 3. EC_{50} của hepcidin trong thử nghiệm này bằng 0,096 ± 0,063 µM (n=37).

Bảng 3 Số liệu EC_{50} trung bình (AVE) của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm phản ứng sắt được thể hiện đối với nhiều phép đo.

Bảng 3

Hợp chất ví dụ số	BLAzer EC50 (uM)
1	0,93
2	1,03
3	3,17
4	1,259
5	0,734
7	12,9
8	10,1

Bảng 3 - tiếp

Hợp chất ví dụ số	BLAzer EC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	BLAzer EC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	BLAzer EC50 (uM)	Hợp chất ví dụ số	BLAzer EC50 (uM)
12	8,27	93	20,55	140	>20,00 < 50	191	8,38
37	7,92	94	0,53	141	1,11	193	3,64
38	2,98	97	1,81	144	0,47	194	>3,22 < 50
39	2,90	99	22,80	145	4,7	195	3,55
40	1,45	100	6,56	151	0,72	196	12,72
42	36,26	101	2,92	152	0,17	199	5,70
43	30,95	102	1,85	154	0,74	205	3,83
44	18,31	105	2,63	155	8,17	206	3,26
46	38,67	108	4,12	156	16,13	207	2,76
55	1,23	109	2,62	158	0,62	208	0,50

56	10,38	111	0,62	159	1,16	209	3,38
57	2,11	112	13,47	160	1,91	211	6,1
58	1,72	114	4,45	161	17,18	220	17,0
59	1,38	116	2,79	162	4,37	226	2,34
61	37,46	118	2,69	164	2,11	227	24,90
64	4,53	120	1,60	165	2,59	228	2,12
65	32,33	122	4,33	167	2,84	230	6,38
68	10,40	123	3,04	169	8,23	236	12,72
71	1,79	126	1,26	170	3,96	239	0,88
75	6,00	127	0,42	171	1,23	243	1,40
79	0,84	128	0,097	173	0,10	244	3,86
82	0,76	129	10,56	174	7,73	247	3,15
84	13,15	131	0,75	179	25,94	249	1,55
85	18,69	132	13,94	181	3,72	250	0,46
86	22,34	134	4,09	182	6,84	251	2,27
87	16,56	135	>20,00 < 50	183	3,58	253	3,176
88	13,08	136	>20,00 <50	184	1,60	256	0,628
89	5,05	137	5,75	186	4,94	257	0,636
90	4,03	138	1,72	188	>39,07 < 50	258	2,525
92	17,78	139	>20,00 < 50	189	3,10	265	1,998
						273	3,604
						274	1,122
						277	0,17

4. Thử nghiệm nội bộ hóa và phân hủy feroportin

Dòng tế bào HEK-293 #354 (được mô tả trong ví dụ 3) được sử dụng để xác định khả năng của hợp chất để gây ra sự nội bộ hóa và sự phân hủy của feroportin (Fpn) bằng sự phân loại huỳnh quang tế bào được hoạt hóa (FACS). Sự phát triển của các tế bào HEK-293 #354 trong môi trường chứa doxyxyclin cảm ứng sự biểu hiện của protein dung hợp Fpn-GFP ở người trên bề mặt tế bào. Số liệu từ 10 thí nghiệm độc lập thể hiện rằng sự nuôi cấy các tế bào HEK#354 trong 48 giờ trong sự có mặt của 4 µg/ml doxyxyclin cảm ứng trong 42,6% ± 6,4 % tế bào dương tính Fpn-GFP trung bình. Hợp chất ức chế Fpn khối lượng phân tử nhỏ được kiểm tra đối với tác dụng liều phụ thuộc cường độ huỳnh quang trung bình Fpn-GFP (MFI) trên dòng tế bào HEK-293 #354, như được mô tả dưới đây.

Các tế bào HEK#354 thu được từ khoảng 80% chủng giống nuôi cấy hợp dòng,

được nuôi ở $0,6x10^6$ tế bào/ml trong môi trường DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, số lô 31331-028) chứa 10% FBS (Clontech, số lô 631106), 1% Penixilin-Streptomyxin (Invitrogen, số lô 15140-122), 200 µg/ml Hygromyxin B (Invitrogen, số lô 10687- 010), Blasticidin 5 µg/ml, (Invitrogen, số lô R210-01), 4 µg/ml doxyxyclin (Clontech, số lô 631311), 50 µl mỗi lỗ của tấm 384 lỗ (Greiner; số lô 781091) và được nuôi ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Sau khi ủ qua đêm, 10 µl/lỗ dung dịch pha loãng hợp chất thử nghiệm được bổ sung bốn lần và các tấm được ủ thêm qua đêm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Các tế bào được rửa một lần bằng đệm FACS (PBS chứa 1% FBS, 2 mM EDTA và 0,05% NaN_3), thu được trong đệm FACS bằng 0,5 µg/ml propidi iodua (Sigma, số lô P4864) và được phân tích trong tế bào kế theo dòng (CANTO^{tm} II, BD Biosciences) được trang bị bộ lấy mẫu thông lượng cao. Các tế bào HEK#354 sống đi qua cổng là tập hợp propidi iodua âm và được phân tích sự biểu hiện của Fpn-GFP. MFI của Fpn-GFP của > 2000 tế bào sống đối với dung dịch pha loãng hợp chất được tính toán bằng cách sử dụng FlowJo (Tree Star's, Oregon) và hoạt lực của chất ức chế Fpn để cảm ứng sự nội bộ hóa và phân hủy của Fpn-GFP được tính toán như được mô tả đối với thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin. Số liệu EC_{50} của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm nội bộ hóa và phân hủy feroportin bằng FACS được liệt kê trong bảng 4. Giá trị EC_{50} trung bình của hepcidin trong thử nghiệm này bằng 0,004 ± 0,002 µM.

Bảng 4 Số liệu EC_{50} trung bình (AVE) của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm nội bộ hóa và phân hủy feroportin được thể hiện đối với nhiều phép đo.

Bảng 4

Hợp chất ví dụ số	EC50 (uM)
1	0,22
2	0,63
3	1,84
4	1,198
5	0,549
7	1,89
8	1,13

Bảng 4 – tiếp

Hợp chất ví dụ số	EC50 (μM)	Hợp chất ví dụ số	EC50 (μM)	Hợp chất ví dụ số	EC50 (μM)	Hợp chất ví dụ số	EC50 (μM)
40	0,81	137	11,073	171	0,571	211	4,43
55	1,029	138	0,678	171-B	0,319	213 x 3 HCl	4,14
58	0,387	139	>20,0 < 50	173	0,071	220	3,82
82	0,689	140	>20,0 < 50	174	3,960	226	0,49
94	0,22	141	0,290	175	12,452	227	1,58
109	0,885	142	39,745	176	16,985	228	0,46
111	0,075	144	0,043	179	1,207	228-B	0,22
112	3,775	145	1,245	181	0,930	230	0,95
113	41,330	148	1,050	182	23,692	231	8,33
114	2,956	151	0,523	183	1,850	236	2,16
115	38,250	152	0,071	184	1,188	239	0,32
116	0,590	154	0,130	186	5,059	243	0,51
117	>25,0 < 50	155	3,954	188	35,985	244	1,69
118	4,908	156	12,110	189	0,679	247	2,18
120	0,530	157	7,862	191	2,512	249	0,95
122	3,015	158	0,325	193	3,946	250	0,60
123	4,507	159	0,757	193-B	1,391	251	1,42
126	0,757	160	1,287	194	8,050	253	1,828
127	0,081	161	5,300	195	1,459	256	0,736
128	0,006	162	1,412	196	24,845	257	0,518
129	4,464	163	7,411	199	2,966	258	1,231
131	0,194	164	3,207	205	11,115	265	1,196
132	2,148	165	0,587	206	2,072	273	1,721
134	5,194	166	>20,0 < 50	207	1,608	274	0,582
135	21,210	167	1,462	208	0,15	277	0,069
136	17,860	169	4,121	209	2,440		

5. Sự ubiquitin hóa và phân hủy feroportin

Việc cho các tế bào biểu hiện feroportin (Fpn) tiếp xúc với hepcidin là đã biết để kích hoạt sự ubiquitin hóa và sự nội bộ hóa và phân hủy sau đó của Fpn (Qiao, 2012). Tiềm năng của chất ức chế Fpn để gây ra sự ubiquitin hóa và phân hủy Fpn được nghiên cứu bằng thử nghiệm kết tủa miễn dịch sử dụng dòng tế bào đại thực bào của chuột nhắt J774 biểu hiện Fpn khi xử lý bằng sắt.

Các tế bào J774 (DSMZ, số lô ACC170) được nuôi ở 0,8x106 tế bào/ml trong 15 ml môi trường (DMEM Gibco số lô 11971-025, 10% FBS Gibco số lô 10500-064 được bất hoạt bởi nhiệt, 1% Penixilin-Streptomyxin Gibco số lô 15140-122) chứa 200µM Fe(III)-NTA vào đĩa nuôi cấy mô 10 cm (Greiner số lô 664160) và được nuôi qua đêm ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2. Các tế bào được ủ bằng hepcidin tổng hợp ở người (Bachem, số lô H-5926) hoặc hợp chất ức chế Fpn trong 10 phút hoặc 120 phút. Các tế bào được rửa và được phân giải bằng đệm thủy phân được làm lạnh bằng đá (Pierce, Life Technoligies, số lô 87787) bao gồm dung dịch hỗn hợp chất ức chế 1X HALT proteaza (Life technologies, số lô 78429) và 10 mM iodoaxetamit (Sigma, số lô I6125) để làm ổn định protein ubiquitin hóa. Quá trình kết tủa miễn dịch được thực hiện sử dụng bộ kit Pierce Classic IP (Life Technologies, số lô 26146) theo quy trình của nhà sản xuất. Tóm lại, 2 mg protein trong 1,25 ml đệm thủy phân IP được ủ bằng cách trộn trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C bằng các giọt agaroza đối chứng để làm sạch trước dịch thủy phân và làm giảm tín hiệu không đặc hiệu. Dịch thủy phân không liên kết sau đó được ủ qua đêm với 12 µg mỗi phản ứng của kháng thể F308 kháng Fpn được tinh chế bằng ái lực được làm tăng chống lại protein dung hợp GST của axit amin 224-308 của Fpn ở chuột nhắt. Phức chất miễn dịch được thu giữ bằng cách hút 14µl giọt Pierce Protein A/G Plus agaroza được lắng (Life Technologies, số lô 20423) mỗi phản ứng và huyền phù đặc được ủ trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 4°C bằng cách trộn nhẹ nhàng. Các giọt được rửa và phức chất miễn dịch được rửa giải trực tiếp bằng 75 µl đệm mẫu SDS NuPAGE LDS (Life Technologies, số lô NP0007) chứa DTT (Life Technologies, số lô NP0009).

Sau khi các mẫu kết tủa miễn dịch được phân tích bằng thẩm tách Western sử dụng kháng huyết thanh kháng MTP1 chuột nhắt ở thỏ (Alpha Diagnostic International, số lô MTP11-A) và kháng thể đơn dòng liên hợp kháng mono- và polyubiquitinyl hóa ở chuột nhắt (Enzo Lifesciences, số lô BML-PW8810) để phát hiện feroportin và ubiquitin, tương ứng. Chuỗi nhẹ kháng IgG ở thỏ đơn dòng của chuột nhắt (Abcam, số lô ab99697) và IgG H&L kháng chuột nhắt (Abcam, số lô ab6789) HRP liên hợp được sử dụng làm kháng thể thứ cấp.

Việc chọn lựa mười một chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm này và so với hepcidin. Như được thể hiện trên Fig.1 và bảng 5, việc điều trị các tế bào bằng chất ức chế Fpn dẫn đến sự ubiquitin hóa nhanh trong 10 phút (Fig.1 bảng trên)

và phân hủy Fpn sau 2 giờ (Fig.1 bảng dưới). Mức độ phân hủy Fpn bởi chất ức chế Fpn được so sánh với tác dụng của hepcidin. Tuy nhiên, việc xử lý hepcidin dẫn đến Fpn được ubiquitin hóa bằng khối lượng phân tử cao hơn so với việc điều trị bằng chất ức chế Fpn, đề nghị sự poly-ubiquitin hóa với sự mono-ubiquitin hóa bằng hepcidin với chất ức chế Fpn, tương ứng.

Bảng 5 Tổng hợp chất ức chế Fpn được kiểm tra trong thử nghiệm ubiquitin hóa và phân hủy Fpn. Tác dụng của việc xử lý bằng chất ức chế Fpn dựa trên sự phân hủy Fpn và sự ubiquitin hóa Fpn được cho điểm kiểm tra bằng thị giác của thẩm tách Western (+ so sánh với hepcidin; - không tác dụng; +/- tác dụng trung gian).

Bảng 5

Hợp chất ví dụ số	Nồng độ (uM)	Sự ubiquitin hóa Fpn (10 phút)	Phân hủy Fpn (120 phút)
1	0,12	+	+
40	1,9	+	+
94	0,3	+	+
111	0,3	+	+
126	0,8	+/-	+
127	0,1	+	+
128	0,05	+	+
152	0,04	+	+/-
167	1,5	+	+
208	0,2	+	+
226	0,5	+	+
hepcidin	0,15	+	+

Fig.1 Chất ức chế Fpn kích hoạt sự ubiquitin hóa và phân hủy Fpn biểu hiện trong dòng tế bào đại thực bào của chuột nhắt. Các tế bào J774 được ủ qua đêm bằng Fe(III)-NTA để gây ra sự biểu hiện Fpn. Các tế bào sau đó được xử lý bằng nồng độ IC_{50} gấp khoảng 10 lần, như được xác định trong thử nghiệm nội bộ hóa hepcidin (xem bảng 1), hepcidin (Hepcidin, 150 nM) hoặc hợp chất ức chế Fpn ví dụ số 208 (210 nM), hợp chất ví dụ số 167 (1,5 μM), hợp chất ví dụ số 127 (120 nM), hợp chất ví dụ số 152 (40 nM) trong 10 hoặc 120 phút trước khi thu và kết tủa miễn dịch bằng kháng thể F308 kháng Fpn. Các tế bào được điều trị giả được thu sau 120 phút (đối chứng).

Thẩm tách miễn dịch của chất kết tủa miễn dịch với kháng thể MTP1 kháng Fpn chỉ ra sự biến mất của feroportin 120 phút sau khi xử lý bằng chất ức chế Fpn, đến

mức độ tương tự như trong mẫu được xử lý bằng hepcidin (bảng trên). Sự ubiquitin hóa nhanh của Fpn được quan sát 10 phút sau khi xử lý các tế bào bằng chất ức chế Fpn và hepcidin. Tiêu chuẩn về khối lượng phân tử protein được chỉ ra ở bên trái theo kD.

6. Sự ức chế sắt hồi lưu bằng chất ức chế feroportin

Hoạt tính của hợp chất ức chế hepcidin và feroportin liên quan đến khả năng của chúng để phong bế sự vận chuyển sắt nhờ feroportin được kiểm tra trên các tế bào T47D (ECACC, số lô 85102201) như được mô tả dưới đây.

Các tế bào được đặt trên tấm 24 lỗ (Greiner, số lô 662160) chứa 350.000 tế bào/lỗ và được ủ qua đêm bằng 100 µM ^{58}Fe (^{58}Fe(II)-Sulfat, Vifor Pharma mẻ số ROR 3085) trong 500 µM axit L-Ascorbic (Sigma Aldrich, số lô 795437) chứa môi trường phát triển. Các tế bào được rửa một lần bằng 500 µl đệm hấp thụ sắt (IUB; PIPES 40mM, số lô P1851, Glucoza Monohydrat 10 mM, số lô 49158, Natri Clorua 260 mM, số lô 71379, Kali Clorua 20 mM, số lô P9541, Magie sulfat 2 mM, số lô 63138, Sigma Aldrich), sau đó một lần bằng đệm loại bỏ (2 phút ủ, BPDS 100 µM, số lô 11890 và $Na_2S_2O_4$ 500 µM, số lô 157953, Sigma Aldrich, trong IUB) và hai lần bằng IUB. Pha loãng liên tiếp hepdicin (Bachem) hoặc chất ức chế feroportin (4 µM-0,0064 µM, pha loãng 5 lần) được bổ sung trong tổng thể tích bằng 0,6 ml mỗi lỗ. Các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO_2 trong 20 giờ. Dịch nổi được thu và ^{58}Fe được xác định sử dụng khối phổ huyết tương được kết cặp cảm ứng (ICP-MS, Thermo Scientific, Element 2). Các hạt nhỏ được thu để xác định nồng độ protein. Các kết quả được biểu diễn là ng ^{58}Fe trong dịch nổi mỗi mg protein trong dịch thủy phân tế bào. Hợp chất ví dụ số 127 ức chế sắt hồi lưu có hiệu lực tương tự như hepcidin phối tử Fpn ngoại sinh (Fig.2).

Fig.2 Sự ức chế sắt hồi lưu tiêu biểu của hepcidin (IC_{50}: 0,086 µM) và hợp chất ví dụ số 127 (IC_{50}: 0,080 µM).

7. Sự giảm sắt huyết ở chuột nhắt chưa được điều trị

Tiêm hepcidin tổng hợp vào chuột nhắt chưa được điều trị kiểu dại (WT) dẫn đến sự giảm lượng sắt trong huyết thanh (40-50% so với đối chứng chất dẫn thuốc) có tác dụng tối đa ở 3-4 giờ sau khi điều trị (Rivera, 2005; Fig.3A). Số liệu này gợi ý rằng

hepcidin được tiêm liên kết với và kích hoạt sự nội bộ hóa của feroportin (Fpn) trên các tế bào ruột tá tràng và tế bào lách, gây ra sự nhỏ giọt nhanh sắt trong huyết thanh. Tương tự, chất ức chế Fpn khối lượng phân tử nhỏ được dùng qua đường miệng làm giảm lượng sắt trong huyết thanh của chuột nhắt WT C57BL/6 theo cách phụ thuộc liều (Fig.3B) có hiệu lực so sánh với hepcidin. Số liệu này có giá trị trong việc sử dụng chuột nhắt WT làm mô hình đơn giản và đáng tin cậy để kiểm tra hiệu lực mạn tính của chất ức chế Fpn in vivo.

Chuột cái C57BL/6 (Janvier, France) ở 9 tuần tuổi được cho ăn chế độ ăn chuẩn (Harlan Provimi Kliba 3436) và được điều trị mỗi lần uống (qua đường miệng) bằng hợp chất hoặc lượng tương ứng của chất dẫn thuốc ở thể tích 10 ml/kg khối lượng cơ thể. Chất ức chế Fpn được bào chế trong 0,5% metylxenluloza/nước hoặc 20% cremophor EL/ nước và liều qua đường miệng ở chuột nhắt ở 10, 30 hoặc 100 mg/kg khối lượng cơ thể. Ba giờ sau đó, chuột nhắt được gây mê trước trong buồng isofluran và máu được thu bằng cách lấy sau hốc mắt. Các con chuột nhắt bị giết bằng cách làm trật khớp cổ và lá lách, gan và tá tràng được thu và được sử dụng để phân tích chỉ thị sinh học. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện theo giấy phép được chấp nhận bởi cơ quan thú ý có thẩm quyền. Huyết thanh được phân tách bằng cách ly tâm máu vào vi ống chứa gel và sắt trong huyết thanh được xác định bằng thử nghiệm sắt MULTIGENT (Abbott Diagnostics, 6K95). Tám con chuột nhắt mỗi nhóm được sử dụng và ANOVA một chiều với kiểm định nhiều so sánh Bonferroni được thực hiện để phân tích sự sai khác thống kê giữa các nhóm thí nghiệm. Hiệu lực của chất ức chế Fpn được chọn trong chuột nhắt WT C57BL/6 được thể hiện trong bảng 6.

Fig.3 Sự khử sắt trong huyết thanh gây ra bởi hepcidin và chất ức chế feroportin theo hợp chất ví dụ 94 (Hợp chất ví dụ số 94).

A Động học của sắt trong huyết thanh ở chuột nhắt C57BL/6 chưa được điều trị được tiêm hepcidin tổng hợp (5 mg/kg) trong màng bụng (i.p.) trong thời gian chỉ định. * - ***- chỉ ra sự khử sắt trong huyết thanh có ý nghĩa thống kê so với chuột nhắt được điều trị bằng PBS.

B Lượng sắt trong huyết thanh ở chuột nhắt chưa được điều trị C57BL/6 được điều trị bằng lượng được chỉ định của hepcidin (i.p.) hoặc hợp chất ví dụ 94 (hợp chất ví dụ số 94). (qua đường miệng) trong 3 giờ.

Bảng 6 Hiệu lực của chất ức chế Fpn được kiểm tra trong mô hình giảm sắt huyết ở chuột nhắt chưa được điều trị. Sự khử sắt trong huyết thanh gây ra bởi chất ức chế feroportin được chọn dùng liều qua đường miệng ở chuột nhắt WT C57BL/6 chưa được điều trị ở 10, 30 và 100 mg/kg. Sự khử sắt trong huyết thanh tương đối trong 3 giờ sau khi dùng liều được tính toán bằng cách trừ giá trị trung bình của sắt trong huyết thanh của động vật dùng liều với chất ức chế Fpn cho giá trị này trong huyết thanh của động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Sự chênh lệch về giá trị sắt trong huyết thanh trung bình giữa nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc và nhóm được điều trị bằng hợp chất sau đó được chia cho trung bình của sắt trong huyết thanh của nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc và được liệt kê là phần trăm.

Bảng 6

	Sự khử sắt trong huyết thanh trong 3 giờ (%)		
Hợp chất ví dụ số	Liều 10 mg/kg	Liều 30 mg/kg	Liều 100 mg/kg
1	0	28	51
2	9	26	50
12	15	20	45
39	10	20	35
40	10	30	50
55	0	20	55
58	20	30	40
90	0	0	40
94	30	50	80
118	8	24	49
126	7	23	62
127	17	47	54
137	-2	14	25
154	13	35	56
159	4	26	60
167	19	17	34
171	10	42	61
193	13	11	31
208	50	65	73
228	13	26	55
239	12	20	51
250	5	18	40
277	6	21	54

8. Ngăn ngừa sự hấp thụ sắt ở chuột cống thiếu máu

Để đánh giá hiệu lực in vivo của chất ức chế feroportin (Fpn) để phong bế sự hấp thụ sắt, một loạt chất ức chế Fpn được kiểm tra trong mô hình chuột cống thiếu máu để hấp thụ sắt. Các con chuột cống Wistar (3-4 tuần tuổi, n=5, Janvier Labs) được cho ăn chế độ sắt thấp (Provimi-Kliba, số lô 2039) cho đến khi giá trị hemoglobin (Hb) của chúng đạt đến 7 - 8 g/dl một ngày trước khi dùng hợp chất ức chế Fpn. Một giờ trước khi dùng qua đường miệng bằng 0,5 mg/kg sắt (II) sulfat, hợp chất thử nghiệm được bào chế trong metyl xenluloza hoặc Cremophor được dùng liều qua miệng. Các mẫu máu được lấy bằng cách chọc tĩnh mạch đuôi một giờ trước khi dùng sắt (-1 giờ), ngay sau khi dùng chất ức chế Fpn (0 giờ) và một giờ (1 giờ), ba giờ (3 giờ) và thường lên đến 6 giờ (6 giờ) sau khi dùng liều hợp chất thử nghiệm. Lượng sắt trong huyết thanh được xác định (Abbott Diagnostics, số lô 6K95) và sự ức chế sắt tăng trong huyết thanh ba giờ sau khi dùng liều hợp chất thử nghiệm được tính toán khi xác định hiệu lực của chất ức chế Fpn khi phong bế sự hấp thụ sắt (bảng 7). Như được thể hiện trên Fig.4, việc dùng qua đường miệng của hợp chất ức chế Fpn ví dụ số 55 ở 3 mg/kg, 10 mg/kg hoặc 30 mg/kg làm giảm lượng sắt trong huyết thanh đến 54%, 72% và 89%, tương ứng, ba giờ sau khi dùng sắt khi so với lượng sắt trong huyết thanh của động vật đối chứng dùng chất dẫn thuốc trước khi dùng sắt và điều chỉnh đối với lượng sắt cơ sở trong huyết thanh ở động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc mà không nhận liều sắt.

Bảng 7 Chất ức chế Fpn được kiểm tra trong mô hình chuột cống thiếu máu đối với sự ức chế hấp thụ sắt. Các giá trị ức chế tương đối (%) của lượng sắt trong huyết thanh được thể hiện, điều chỉnh đối với lượng sắt trong huyết thanh cơ sở trung bình của nhóm đối chứng mà không nhận liều sắt qua miệng, so với nhóm đối chứng được xử lý bằng chất dẫn thuốc trước khi dùng sắt. Các giá trị trung bình của các nhóm (n=5) được điều trị bằng liều được chỉ định của chất ức chế Fpn được thể hiện. Sự sai khác có ý nghĩa thống kê (ANOVA 2 chiều với kiểm định sau Bonferroni) được quan sát giữa nhóm được điều trị bằng hợp chất và nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc được chỉ ra (*** $p<0,001$; ** $p<0,01$, * $p<0,05$).

Fig.4 Sự phong bế sự hấp thụ sắt phụ thuộc liều ở chuột cống thiếu máu bằng hợp chất ức chế Fpn ví dụ số 55. Một giờ trước khi dùng liều qua miệng của liều sắt

(II) sulfat (0,5 mg/kg), hợp chất ví dụ số 55 được dùng qua đường miệng ở 3 mg/kg (dòng màu xanh da trời nhạt), 10 mg/kg (dòng màu xanh lá cây) hoặc 30 mg/kg (dòng màu xanh da trời đậm). Liều của hợp chất ví dụ số 55 dẫn đến có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$) và sự ức chế sự tăng sắt trong huyết thanh phụ thuộc liều làm được quan sát 3 giờ sau khi dùng sắt ở động vật được xử lý bằng chất dẫn thuốc (dòng màu đỏ). Lượng sắt trong huyết thanh cơ sở ở nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc không nhận liều sắt cũng được thể hiện (đường màu đen). Trung bình độ lệch chuẩn được biểu diễn đối với mỗi nhóm điều trị và điểm thời gian.

Bảng 7

	Sự ức chế sắt trong huyết thanh (%) ở 3 giờ				
Hợp chất ví dụ số	Liều 1 mg/kg	Liều 3 mg/kg	Liều 10 mg/kg	Liều 30 mg/kg	Liều 100 mg/kg
1	nd	2,1	42,6**	64,9***	nd
2	nd	-3	29**	57***	nd
40	nd	nd	32**	53***	97***
55	nd	54***	72***	91***	109***
58	nd	nd	nd	64***	95***
94	59***	0	70***	nd	nd
127	nd	-8	47***	79***	nd
154	nd	22*	16	58***	nd
159	nd	21**	32***	71***	nd
167	nd	-39***	-34***	47***	nd
171	nd	-3	16**	34***	nd
208	nd	59***	86***	109***	nd

9. Điều chỉnh chứng tăng sắt huyết ở chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin

Đột biến ở các gen liên quan đến việc cảm ứng kho dự trữ sắt toàn thân, như hepcidin (Hamp1), protein nhiễm sắc tố sắc mô (HFE), hemojuvelin (HJV) và thụ thể transferin 2 (TFR2) gây ra sự quá tải sắt ở chuột nhắt và con người. Các phân tử HFE, HJV và TFR2 trên các tế bào gan là cần thiết để truyền tín hiệu sản xuất hepcidin thích hợp và thiếu chúng dẫn đến lượng hepcidin sinh lý bệnh học thấp và sự hấp thụ sắt dư. Đột biến HFE là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh nhiễm sắc tố sắc mô di truyền (HH) ở người trưởng thành da trắng. HFE là phân tử màng MHC lớp I liên kết với beta 2-microglobulin và tham gia điều hòa phiên mã hepcidin qua con đường thụ thể protein tạo hình thái của xương (BMPR). Chuột nhắt HFE-/- có lượng hepcidin giảm, phát triển chứng tăng sắt huyết và lượng sắt trong gan cao, làm chúng trở thành mô

hình động vật thích hợp để nghiên cứu sự quá tải sắt ở người (Zhou, 1998). Các con chuột nhắt thiếu beta 2-microglobulin (b2m-/-) phát triển chứng tăng sắt huyết và bệnh nhiễm sắc tố sắc mô tương tự với con vật HFE-/-, do beta 2-microglobulin là cần thiết để biểu hiện và thực hiện chức năng của HFE trên bề mặt tế bào (Rothenberg và Voland, 1996). Do không có sẵn chuột nhắt HFE-/-, chuột nhắt b2m-/- được sử dụng làm mô hình quá tải sắt. Nghiên cứu thí điểm xác nhận rằng chuột nhắt HFE-/- và b2m-/- có các thông số liên quan đến chuyển hóa sắt tương tự.

Các con chuột nhắt b2m-/- đồng hợp tử cái và đực được cung cấp từ phòng thí nghiệm Jackson Laboratories (B6.129P2-B2mtm1Unc/J, Số hiệu: 002087) ở độ tuổi từ 6 đến 7 tuần tuổi và được cho ăn chế độ ăn chuẩn (Harlan Provimi Kliba 3436) tùy thích. Các con chuột nhắt WT C57BL/6 có độ tuổi và giới tính phù hợp được cung cấp bởi Charles River. Để nghiên cứu tác dụng mạn tính của chất ức chế feroportin (Fpn) trong chuột nhắt b2m-/- quá tải sắt được xử lý bằng hợp chất hoặc lượng tương ứng của chất dẫn thuốc ở thể tích bằng 10 ml/kg khối lượng cơ thể. Hợp chất ức chế Fpn được bào chế trong 0,5% metylxenluloza/nước hoặc 20% cremophor EL/ nước và dùng liều qua đường miệng ở chuột nhắt ở 50 mg/kg khối lượng cơ thể. Đối chứng WT chỉ nhận chất dẫn thuốc. Ba giờ sau đó, chuột nhắt được gây mê trước trong buồng isofluran và máu được thu bằng cách lấy sau hốc mắt. Các con chuột nhắt bị giết bằng cách làm trật khớp cổ và lá lách, gan và tá tràng được thu và được sử dụng để phân tích chỉ thị sinh học. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện theo giấy phép được chấp nhận bởi cơ quan thú ý có thẩm quyền. Huyết thanh được phân tách bằng cách ly tâm máu vào vi ống chứa gel (BD Biosciences) và sắt trong huyết thanh được xác định bằng thử nghiệm sắt MULTIGENT (Abbott Diagnostics, số lô 6K95). Bốn đến chín con chuột nhắt mỗi nhóm được sử dụng và ANOVA một chiều với kiểm định nhiều so sánh Bonferroni được áp dụng để phân tích sự sai khác thống kê giữa các nhóm thí nghiệm.

Để điều tra tác dụng của hợp chất ức chế Fpn ví dụ số 40 và hợp chất ví dụ số 94 trong điều kiện của chuột nhắt quá tải sắt b2m-/- hoặc đối chứng WT được dùng liều với chất ức chế Fpn hoặc chất dẫn thuốc trong 3 giờ. Do sự thiếu hụt di truyền của chúng, chuột nhắt b2m-/- được xử lý bằng chất dẫn thuốc thể hiện lượng sắt cao hơn đáng kể trong huyết thanh so với chuột nhắt WT (Fig.5, trung bình nhóm bằng 60 μM trong A và 56 μM trong B). Chuột nhắt b2m-/- được điều trị bằng hợp chất ví dụ số 40

hoặc hợp chất ví dụ số 94 ở 50 mg/kg trong 3 giờ được điều chỉnh sắt trong huyết thanh tăng đến lượng được quan sát trong đối chứng WT. Các số liệu này chứng minh hiệu lực mạn tính của chất ức chế feroportin khối lượng phân tử nhỏ trong mô hình tương ứng với bệnh. Sự điều chỉnh sắt trong huyết thanh được quan sát trong các nghiên cứu như được tổng hợp trong bảng 8.

Fig.5 Sự điều chỉnh hoàn toàn lượng sắt trong huyết thanh tăng ở chuột nhắt b2m-/- bằng cách điều trị bằng chất ức chế feroportin hợp chất ví dụ số 40/metylxenluloza (A.) và hợp chất ví dụ số 94/cremophor EL (B.) trong 3 giờ.

Bảng 8 Chất ức chế Fpn được kiểm tra trong mô hình chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin để hạ thấp lượng sắt trong huyết thanh tăng

Máu được thu 1 (#) hoặc 3 (##) giờ sau khi dùng qua đường miệng liều được chỉ định của chất ức chế Fpn cho chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin và nồng độ sắt trong huyết thanh được xác định. Sự giảm tương đối (%) lượng sắt trong huyết thanh được thể hiện, được tính bằng cách trừ giá trị trung bình của sắt trong huyết thanh của động vật dùng liều với chất ức chế Fpn cho giá trị trung bình ở động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Sự chênh lệch giá trị trung bình của sắt trong huyết thanh giữa nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc và nhóm được điều trị bằng hợp chất sau đó được chia cho trung bình của sắt trong huyết thanh của nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc và được liệt kê là phần trăm. Các giá trị được liệt kê riêng rẽ đối với con cái (♀) và con đực (♂), bởi vì sự sai khác về hiệu lực phụ thuộc giới tính được đánh dấu được lưu ý. Sự sai khác có ý nghĩa thống kê (ANOVA 2 chiều bằng thử nghiệm sau Bonferroni) được quan sát giữa nhóm được điều trị bằng hợp chất và nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc được chỉ ra (*** p<0,001; ** p<0,01, * p<0,05).

Bảng 8

		Sự khử sắt trong huyết thanh (%)	
Hợp chất ví dụ số		Liều 20 mg/kg	Liều 60 mg/kg
1	♀	31**	52**
	♂	31**	59**
	♀	27	57**
	♂	29	66**

	♀	0	13
	♂	35**	32**
	♀	nd	10
	♂	nd	58**
	♀	nd	47
	♂	nd	67
	♀	47***	74***
	♂	21	83**
	♀	9	49***
	♂	44	67**

10. Ngăn ngừa sự quá tải sắt ở chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin

Kết quả của lượng hepcidin giảm và hấp thụ sắt tăng ở chuột nhắt (b2m-/-) thiếu beta2-microglobulin trong ruột trong chế độ ăn chuẩn tích tụ lượng sắt dư trong gan, tim và tuyến tụy. Nghiên cứu thí điểm thể hiện rằng sự tải nạp sắt trong gan ở b2m-/- bắt đầu ở 3-4 tuần tuổi và lượng sắt trong gan đạt đến 4 lần hàm lượng sắt trong gan của chuột nhắt kiểu dại (WT) ở 6 tuần tuổi. Ngoài ra, cho chuột nhắt b2m-/- 3 tuần tuổi ăn chế độ ăn uống có hàm lượng sắt (LID) thấp ngay sau khi cai sữa ngăn ngừa sự tải nạp sắt trong gan đến 6-7 tuần tuổi. Hiệu lực của chất ức chế Fpn để ngăn ngừa sự tích tụ sắt trong gan ở chuột nhắt b2m-/- được điều tra. Chuột nhắt b2-/- ba tuần tuổi được cho ăn LID được dùng liều với chất ức chế Fpn hoặc chất dẫn thuốc (metylxenluloza; 10 ml/kg). Chuột nhắt phải uống nước bổ sung 1mM ^{58}Fe(II)-sulfat và 10 mM axit ascorbic. Liều dùng chất ức chế Fpn hoặc chất dẫn thuốc sau đó tiếp xúc với nước chứa sắt được lặp lại trong 14 ngày. Chuột nhắt được gây chết êm ái và hàm lượng sắt trong gan và lá lách được phân tích bằng ICP-OES (tất cả các đồng vị sắt) và mô gan cũng được phân tích đối với nồng độ ^{58}Fe (ICP-MS). Số liệu được tổng hợp trong bảng 9 minh họa rằng liều dùng qua đường miệng chất ức chế Fpn trong hai tuần ngăn ngừa sự tải nạp sắt trong gan chuột nhắt b2m-/- và nồng độ sắt tăng trong lá lách, chỉ ra sự ức chế của feroportin cả trong ruột và lá lách.

Các số liệu chứng minh hiệu lực của chất ức chế feroportin khối lượng phân tử nhỏ để ngăn ngừa sự tải nạp sắt trong gan chuột nhắt b2-/-, tạo ra bằng chứng về khái niệm trong mô hình liên quan đến bệnh.

Bảng 9 Chất ức chế Fpn được kiểm tra trong mô hình chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin đối với sự ức chế của sự quá tải sắt trong gan.

Gan và lá lách được thu sau 14 ngày điều trị (p.o.; b.i.d) của chuột nhắt thiếu beta2-microglobulin với liều được chỉ định của chất ức chế Fpn. Tổng nồng độ sắt trong mô gan và lá lách được xác định bằng cách sử dụng ICP-OES và nồng độ ^{58}Fe trong gan được xác định bằng ICP-MS. Sự thay đổi tương đối (%) lượng sắt trong mô được thể hiện, được tính toán bằng sự bình thường hóa sự khác biệt giữa giá trị trung bình của giá trị sắt trong mô của động vật dùng liều chất ức chế Fpn và giá trị trung bình của động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc với giá trị trung bình đối chứng dùng chất dẫn thuốc. Các giá trị được liệt kê riêng rẽ đối với con cái (♀) và con đực (♂), bởi vì sự sai khác về hiệu lực phụ thuộc giới tính được đánh dấu được lưu ý. Sự sai khác có ý nghĩa thống kê (ANOVA 2 chiều với kiểm định sau Bonferroni) được quan sát giữa nhóm được điều trị bằng hợp chất và nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc được chỉ ra (*** p<0,001; ** p<0,01, * p<0,05). Nd, không được xác định; na, không có sẵn.

Bảng 9

Hợp chất ví dụ số		Tổng số sắt tăng trong lá lách (%)		Tổng số sắt giảm trong gan (%)		Sự giảm sắt ^{58}Fe trong gan (%)	
		Liều (mg/kg)					
		20	60	20	60	20	60
1	♀	21	65	-1	15	4	59
	♂	28	49	16	25	-8	22
2	♀	13	1	26	45	60**	77***
	♂	18	-20	10	28	24	70
40	♀	50*	85***	32	67*	44	80*
	♂	25	24	31	69***	53*	81***
40	♀	nd	9	nd	66	nd	67
	♂	nd	36	nd	85**	nd	95**
94	♀	nd	65	nd	57	nd	na
	♂	nd	41	nd	79	nd	na
127	♀	71*	51	-38	2	34	63***
	♂	-7	-16	50**	65***	71***	73***
208	♀	56**	150***	15	8	71*	87**
	♂	21	43	41	84**	58	94**

11. Cải thiện chứng thiếu máu, tạo hồng cầu không hiệu quả và sự quá tải sắt trong mô hình chuột nhắt mắc bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải β

Bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β là chứng thiếu máu di truyền gây ra bởi đột biến trong gen β-globin của hemoglobin dẫn đến các tế bào hồng cầu không bình thường với tuổi thọ giảm. Dạng nghiêm trọng nhất, chủ yếu là bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, yêu cầu sự truyền máu dẫn đến sự quá tải sắt thứ cấp. Bệnh nhân mắc bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải có chứng thiếu máu không phụ thuộc sự truyền trung bình nhưng vẫn phát triển sự quá tải sắt do tạo hồng cầu không hiệu quả và sự kìm hãm sự sản xuất hepcidin mạn tính.

Như được thể hiện trong ví dụ trước, chất ức chế feroportin (Fpn) dùng qua đường miệng tương tự với hepcidin được phong bế truyền sắt trung gian feroportin từ các tế bào *in vitro* và khi dùng liều trong chuột nhắt kiểu dại làm giảm sắt trong huyết thanh trong thời gian ngắn. Dựa trên các phát hiện này và các nghiên cứu đã công bố (Schmidt PJ, et al , Blood 2013, Guo S, et al, JCI, 2013 và Casu C. et al, Blood, 2016) chất ức chế Fpn được kiểm tra liên quan đến khả năng của nó để ngăn ngừa sự tải nạp sắt và cải thiện tạo hồng cầu ở bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải bằng cách hạn chế sự hấp thụ sắt và sự tái sử dụng từ hồng cầu lão hóa. Hiệu lực của chất ức chế Fpn được điều tra bằng cách sử dụng mô hình chuột nhắt mắc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải β không phụ thuộc việc truyền. Chuột nhắt mất dị hợp tử của gen β 1 và β 2 globin (được gọi là chuột nhắt Hbb th3/+) phát triển chứng thiếu máu không phụ thuộc sự truyền, tạo hồng cầu không hiệu quả, phì đại lách và sự quá tải sắt thứ cấp trong lá lách, gan và thận. Chuột nhắt Hbb th3/+ dị hợp tử được cung cấp từ phòng thí nghiệm Jackson Laboratories (B6;129P-Hbb-b1tm1Unc Hbb-b2tm1Unc/J, Số hiệu: 002683) từ 8-18 tuần tuổi và trong thí nghiệm được cho ăn chế độ sắt thấp (Harlan Provimi Kliba 2039, 13,4 ppm Fe) tùy thích. Chuột nhắt Hbb th3/+ được dùng liều hai lần mỗi ngày với hợp chất ở 20 hoặc 60 mg/kg hoặc với metylxenluloza (10 ml/kg, Sigma, số lô 274429) là chất dẫn thuốc. Giữa cả hai liều chuột nhắt phải uống nước bổ sung 1 mM ^{58}Fe(II)-sulfat (Vifor Pharma, mẻ số ROR 3096) và 10 mM axit ascorbic (Sigma, số lô 795437) trong 6 giờ. Nồng độ của ^{58}Fe(II)-Sulfat được cung cấp trong nước uống được điều chỉnh để thay thế hấp thụ chế độ ăn chuẩn cho bộ gặm nhấm với hàm lượng sắt bằng 250 ppm. Nước không có ^{58}Fe(II)-Sulfat và axit ascorbic được cung cấp trong 18

giờ còn lại. Việc dùng chất ức chế Fpn hoặc chất dẫn thuốc sau đó tiếp xúc với nước chứa sắt được lặp lại trong 20 đến 46 ngày trong từng thí nghiệm.

Như được thể hiện trước đó ở chuột nhắt kiểu dại và b2m-/-, chất ức chế Fpn được dùng liều trong 3 giờ ở chuột nhắt Hbb th3/+ được làm giảm hiệu quả lượng sắt trong huyết thanh cũng như ở chủng chuột nhắt này (bảng 10), chứng minh khả năng của các phân tử nhỏ gây ra sự kìm hãm sắt.

Chuột nhắt Hbb th3/+ bị thiếu máu với lượng hemoglobin nằm trong khoảng từ khoảng 70 đến 80 g/L. Dùng qua miệng chất ức chế Fpn ở chuột nhắt Hbb th3/+ trong hai tuần làm tăng đáng kể lượng hemoglobin so với chuột nhắt được điều trị bằng chất dẫn thuốc (bảng 10). Sự thay đổi lượng hemoglobin ở nhóm được dung liều hợp chất so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc đạt đến 19- 22 g/L khi kết thúc nghiên cứu. Các thông số huyết học bổ sung được xác định trong máu cuối cùng sử dụng bộ phân tích tế bào máu tự động. Việc điều trị cho chuột nhắt Hbb th3/+ bằng chất ức chế Fpn làm tăng số lượng tế bào hồng cầu, tỷ lệ thể tích huyết cầu và giảm nồng độ tế bào lưới và độ rộng phân bố tế bào hồng cầu (RDW), chỉ ra sự tạo hồng cầu được cải thiện. Ngoài ra, chuột nhắt Hbb th3/+ nhận chất ức chế Fpn có lượng bạch cầu trong máu thấp hơn đáng kể so với nhóm chất dẫn thuốc, chứng minh tác dụng có lợi của chất ức chế Fpn trong việc điều chỉnh các thông số thay đổi bệnh lý trong mô hình bệnh. Do đó, chất ức chế Fpn cải thiện đáng kể chứng thiếu máu và điều chỉnh thành phần máu trong mô hình chuột nhắt mắc bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải.

Sự tạo hồng cầu không hiệu quả của chuột nhắt Hbb th3/+ gây ra sự tăng sinh dư thừa của tiền thân dòng hồng cầu trong lá lách, dẫn đến phì đại lách. Điều trị chuột nhắt Hbb th3/+ bằng chất ức chế Fpn dẫn đến sự giảm đáng kể khối lượng lá lách, do đó nhấn mạnh tiềm năng của chất ức chế Fpn để hồi phục tình trạng phì đại lách (bảng 10).

Tác dụng của chất ức chế Fpn trong việc tạo hồng cầu được nghiên cứu bằng cách phân tích phần trăm biệt hóa tiền thân dòng hồng cầu trong tủy xương và lá lách sử dụng dòng chảy tế bào và chỉ thị Ter119 (eBioscience, số lô 17-5921) và CD44 (BioLegend, số lô 103028). Các tế bào tủy xương hoặc lá lách được phân lập từ chuột nhắt Hbb th3/+ được xử lý bằng chất ức chế Fpn bao gồm tỷ lệ phần trăm tiền thân của dòng hồng cầu là tiền nguyên hồng cầu được làm giảm đáng kể, nguyên hồng cầu ái

kiềm, và đa nhiễm sắc và tỷ lệ phần trăm hồng cầu trưởng thành tăng so với chuột nhắt Hbb th3/+ được điều trị bằng chất dẫn thuốc (bảng 10). Các số liệu này chứng minh là chất ức chế Fpn cải thiện sự tạo hồng cầu không hiệu quả ở chuột nhắt Hbb th3/+ và là phù hợp với các thông số huyết học được cải thiện trong máu.

Lượng erythropoietin trong huyết thanh trong chuột nhắt Hbb th3/+ và bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải được điều chỉnh do phản ứng ngược với chứng thiếu máu, giảm oxy huyết và tạo hồng cầu không hiệu quả (Guo et al. JCI, 2013). Chuột nhắt Hbb th3/+ được xử lý bằng chất ức chế Fpn tạo ra erythropoietin trong huyết thanh về cơ bản là ít (DuoSet ELISA R&D Systems, số lô DY959) so với nhóm dùng chất dẫn thuốc, hầu như là hệ quả của chứng thiếu máu được điều chỉnh một phần và sự tạo hồng cầu được cải thiện (bảng 10).

Lượng erythropoietin tăng ở chuột nhắt Hbb th3/+ gây ra sự biểu hiện quá mức của erythroferon, hocmon điều hòa dòng hồng cầu đã biết để ức chế hepcidin (Kautz L. et al , Nat. Genet., 2014). Trong sự phù hợp với erythropoietin trong huyết thanh được làm giảm, sự biểu hiện mARN erythroferon được làm giảm đáng kể trong lá lách của chuột nhắt Hbb th3/+ được điều trị bằng chất ức chế Fpn so với các con chuột nhắt được dùng mình chất dẫn thuốc (bảng 10). Erythroferon được tạo ra bởi tiền thân hồng cầu tăng sinh khối lượng trong lá lách của chuột nhắt Hbb th3/+ là hệ quả của sự tạo hồng cầu ngoài tủy. Do đó, tác dụng của chất ức chế Fpn đối với sự biểu hiện erythroferon trong lá lách được trung gian bởi sự tạo hồng cầu được cải thiện.

Yêu cầu về sắt tăng do sự tạo hồng cầu không hiệu quả và lượng hepcidin thấp mạn tính ở bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu Địa Trung Hải gây ra sự tải nạp sắt trong cơ quan và mắc bệnh liên quan, như bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và suy tim (Rivella S. Haematologica, 2015). Chuột nhắt Hbb th3/+ hấp thụ lượng sắt dư là hệ quả của lượng hepcidin không đủ thấp so với hàm lượng sắt cao trong gan, lá lách và thận và sự biểu hiện feroportin tăng trong tá tràng (Gardenghi S., Blood, 2007). Tổng sắt trong gan và lượng ^{58}Fe trong các cơ quan của chuột nhắt Hbb th3/+ được xử lý bằng chất dẫn thuốc hoặc chất ức chế Fpn được phân tích bằng phép đo phổ phát xạ quang plasma ghép cảm ứng (ICP-OES) và phép đo khối phổ plasma ghép cảm ứng (ICP-MS), tương ứng. Nồng độ ^{58}Fe trong gan và lá lách của chuột nhắt Hbb th3/+ được dùng liều với chất ức chế Fpn thấp hơn đáng kể so với nồng độ của chuột nhắt được

điều trị bằng chất dẫn thuốc, chỉ ra chất ức chế Fpn ngăn ngừa sự tích tụ sắt trong các cơ quan (bảng 10).

Vì chất ức chế Fpn có sẵn trong cơ thể, nên chúng có thể phong bế sắt thoát ra trong tất cả các mô biểu hiện feroportin, bao gồm tá tràng, lá lách và gan. Theo đó, chất ức chế Fpn được mong đợi ngăn ngừa sự hấp thụ sắt từ tá tràng, tuy nhiên, chúng không thể loại bỏ sắt tồn tại trước trong gan và lá lách. Như vậy, tổng số sắt trong gan chuột nhắt được xử lý bằng chất ức chế Fpn hoặc chất dẫn thuốc được duy trì không đổi (không được thể hiện). Quan trọng là chất ức chế Fpn làm giảm đáng kể nồng độ ^{58}Fe trong lá lách và gan của chuột nhắt Hbb th3/+, chứng minh khả năng của các phân tử nhỏ để ngăn ngừa sự tải nạp sắt.

Ngoài ra, gốc tự do oxy hóa (reactive oxygen species - ROS) được phát hiện trong các tế bào tủy xương sử dụng chất chỉ thị huỳnh quang, CM-H_2DCFDA (Thermo Fisher Scientific, số lô C6827). Phân tích dòng tế bào thể hiện rằng chất ức chế Fpn làm giảm đáng kể ROS trong các tế bào dòng hồng cầu trưởng thành so với chuột nhắt Hbb th3/+ được điều trị bằng chất dẫn thuốc (bảng 10).

Các số liệu này chứng minh khả năng cải thiện bệnh của chất ức chế feroportin khối lượng phân tử nhỏ được dùng qua đường miệng để cải thiện chứng thiếu máu và tạo hồng cầu không hiệu quả, cũng như làm giảm phì đại lách và ngăn ngừa sự tải nạp sắt vào gan và lá lách ở mô hình mắc bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải β.

Bảng 10

Thông số	Hợp chất ví dụ số 1	Hợp chất ví dụ số 2	Hợp chất ví dụ số 40	Hợp chất ví dụ số 127
Sự giảm sắt trong huyết thanh bằng 20/60 mg/kg hợp chất	49/66%	50/69%	28/58%	68/81%
Sửa chữa thiếu máu ở ngày 20-48 bằng 20/60 mg/kg	6/20 g/d	3/11 g/L	6 /13 g/L	12/20 g/L
Tăng số lượng hồng cầu trong máu bằng 20/60 mg/kg hợp chất	4/8%	0/33%	2/22%	0/36%
Giảm số lượng tế bào lưới trong máu bằng 20/60 mg/kg hợp chất	8/39%	0/11%	19/43%	16/61%

Tăng tỷ lệ thể tích huyết cầu bằng 20/60 mg/kg hợp chất	0/4%	0/15%	0/1%	3/20%
Giảm RDW bằng 20/60 mg/kg hợp chất	3/16%	0/15%	NA/NA	19/25%
Giảm số lượng bạch cầu bằng 20/60 mg/kg hợp chất	32/44%	29/55%	0/36%	46/66%
Giảm ROS hồng cầu trong tủy xương	20/45%	13/65%	NA/ NA	NA/ 75%
Giảm khối lượng lá lách tương đối bằng 20/60 mg/kg	23/59%	16/47%	23/48%	40/61%
Giảm hàm lượng sắt ^{58}Fe trong lá lách bằng 20/60 mg/kg hợp chất	14/48%	13/40%	19/51%	43/68%
Ngăn ngừa tải nạp ^{58}Fe trong gan bằng 20/60 mg/kg	12/40%	14/47%	20/48%	39/59%
Giảm erythropoietin trong huyết thanh bằng 20/60 mg/kg hợp chất	64/78%	4/27%	6/37%	32/33%
Giảm erythroferon mARN lá lách bằng 20/60 mg/kg hợp chất	82/292%	461/639%	NA/ NA	1012/3031%

Bảng 10. Hiệu lực của chất ức chế feroportin trong mô hình chuột nhắt mắc bệnh trung gian do thiếu máu Địa Trung Hải (chuột nhắt Hbb th3/+). Chất ức chế Fpn đã chỉ ra được dùng liều hai lần mỗi ngày trong 20 ngày (Hợp chất ví dụ 1 và 2), 27 ngày (Hợp chất ví dụ 127) hoặc 46 ngày (Hợp chất ví dụ 40). Số liệu được biểu thị là sai khác so với nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc đối với hemoglobin và là % thay đổi so với nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc đối với tất cả các thông số được thể hiện.

Điều chế hợp chất ví dụ

Chi tiết thí nghiệm chung

Các chất phản ứng và dung môi có bán trên thị trường (mức HPLC) được sử dụng mà không tinh chế thêm. Phổ ^1H NMR được ghi chép trên quang phổ kế Bruker DRX 500 MHz, quang phổ kế Bruker DPX 250 MHz hoặc quang phổ kế Bruker Avance 400 MHz trong dung môi được đơteri hóa. Độ chuyển dịch hóa học (δ) là ở đơn vị phần triệu.

Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit pha bình thường

trên hệ thống Biotage Isolera sử dụng bút tiêm SNAP và gradien thích hợp. Theo cách khác, các hợp chất được tinh chế trên pha đảo sử dụng hệ thống Biotage Isolera với bút tiêm C18 SNAP thích hợp và dung môi rửa giải pha đảo hoặc bằng HPLC điều chế (nếu được nêu khác đi).

HPLC-MS phân tích

Phương pháp A (MET/CR/1673)

Cột	Supelco Ascentis Express (Phần số 53802- U) 2,1 x 30 mm, 2,7 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% Axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% Axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0	5
	1,5	100
	1,6	100
	1,61	5
Tốc độ dòng	1 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm bước: 1 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét (Shimadzu): 100-1000 Vị trí quét (MS14): 130-850	

Phương pháp B (MET/CR/1600)

Cột	Phenomenex Gemini–NX C18 (Phần số 00D-4453-B0) cột 2,0 x100 mm, 3 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 2 mM amm. bicacbonat, được đệm đến pH 10	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	5,50	100
	5,90	100
	5,92	5
Tốc độ dòng	0,5 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		

Tín hiệu	UV 215
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm bước: 1 nm
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 100-1000

Phương pháp C (MET/CR/1416)

Cột	Waters Atlantis dC18 (Phần số 186001295) 2,1 x 100 mm, 3 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% Axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% Axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	5,00	100
	5,40	100
	5,42	5
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm bước: 1 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 100-1000	

Phương pháp D – (MET/uPLC/AB101)

Cột	Phenomenex Kinetix-XB C18 (Phần số 00D-4498-AN) 2,1 x 100 mm, 1,7 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% Axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% Axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Thể tích tiêm	1 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 200-400 nm bước: 1 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-850	

Phương pháp E - (MET/CR/1278)

Cột	Waters Atlantis dC18 (Phần số 186001291) 2,1 x 50 mm, 3 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% Axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% Axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	2,50	100
	2,70	100
	2,71	5
	3,50	5
Tốc độ dòng	1 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm bước: 1 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét (Shimadzu): 100-1000 Vị trí quét (MS14): 130-850	

Phương pháp F - MET/CR/0990

Cột	Phenomenex Gemini-NX C18 (00B-4453-B0) 2,0 x 50mm, 3um	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 2 mM Amoni bicacbonat, được đệm đến pH 10	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	1
	1,80	100
	2,10	100
	2,30	1
	3,50	1
Tốc độ dòng	1 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm bước: 1 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-850	

Phương pháp G - MET/CR/2044

Cột	Thermofisher Hypercarb™ Porous Graphitic Carbon 2,1 mm x 50 mm, 3µm

Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 25 mM amoni axetat trong HPLC mức nước pH~5	
	B, 25 mM amoni axetat trong HPLC mức axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	2
	4	100
	5	100
	6	2
	6,5	2
Tốc độ dòng	0,5 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420nm bước: 1nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-850	

Phương pháp H - METUPLCMS-A-004

Cột	Acquity UPLC BEH C18 2,1 mm X 50 mm, 1,7 µM	
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ xung quanh	
Pha động	A, Nước /axetonitril, 9:1 + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril/nước, 9:1 + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	1,5	100
	1,7	100
	1,8	5
	2,0	5
Tốc độ dòng	0,7 ml/phút	
Thể tích tiêm	4 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-800	

Phương pháp I - METUPLCMS-A-006

Cột	Acquity UPLC HSS T3 2,1 mm X 100 mm , 1,8 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước /axetonitril, 9:1 + 0,1% axit formic	
	B, Axetonitril/nước, 9:1 + 0,1% axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5

	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Tốc độ dòng	0,7 ml/phút	
Thể tích tiêm	4 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-800	

Phương pháp J - METUPLCMS-A-007

Cột	Acquity UPLC BEH C18 2,1 X 100 mm , 1,7 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, 2 mM Amoni Bicacbonat	
	B, Axetonitril : 2 mM Amoni Bicacbonat (95 : 5)	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	5
	5,30	100
	5,80	100
	5,82	5
	6,00	5
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Thể tích tiêm	4 µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420 nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-800	

Phương pháp K – MET/UPLCMS-A/013

Cột	Acquity UPLC HSS T3 2,1 X 100 mm , 1,8 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% axit formic, axetonitril + 0,1% axit formic (90:10)	
	B, Axetonitril + 0,1% axit formic, nước + 0,1% axit formic (90:10)	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,00	30
	5,30	100

	5,80	100
	5,82	30
	6,00	30
Tốc độ dòng	0,6 ml/phút	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Phổ PDA	Khoảng: 210-420nm	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 150-800	

Phương pháp L – MET-THERMOMS-B-015

Cột	X-bridge C-18 250 X 4,6 mm, 5 µm	
Nhiệt độ cột	NA	
Thể tích tiêm.	10 µl	
Pha động	A, 2mM Amoni Bicacbonat (pH-10)/ pH 10 được điều chỉnh sử dụng NH_3 lỏng	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0,0	5
	10,0	100
	10,5	100
	11,0	5
	12,0	5
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	
Cài đặt tín hiệu MSD	Vị trí quét: 50-1000	

Phương pháp M - MET/CR/1410

Cột	Phenomenex Kinetex Core-Shell C18 (Phần số 00D-4601-AN) 2,1 x 50 mm, 5 µm	
Nhiệt độ cột	40°C	
Pha động	A, Nước + 0,1% Axit formic	
	B, Axetonitril + 0,1% Axit formic	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ (B)
	0,00	5
	1,20	100
	1,30	100
	1,31	5
Tốc độ dòng	1,2 ml/phút	
Thể tích tiêm	3 µl	

HPLC điều chế – phương pháp chuẩn bị pH trung tính

Cột	Waters Sunfire C18 (Phần số 186003971) 30 x 100mm, 10um	
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ trong phòng	
Pha động	A, Nước	
	B, Axetonitril	
Gradien	Thời gian (phút)	% hữu cơ
	0	10
	2	10
	2,5	15
	14,5	100
	15,5	100
	16	10
	17	10
Tốc độ dòng	40ml/phút	
Thể tích tiêm	1500µl	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	

HPLC điều chế - phương pháp chuẩn bị pH thấp (axit)

Cột	Waters Sunfire C18 (Phần số 186003971) 30 x 100mm, 10µm	
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)	% 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	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	

HPLC điều chế - phương pháp chuẩn bị pH cao (bazơ)

Cột	Waters Xbridge C18 (Phần số 186003930) 30 x 100mm, 10µm
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)	% 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	
Phát hiện		
Tín hiệu	UV 215	

Các từ viết tắt

AcOH	Axit axetic
AIBN	2,2′-Azobis(2-metylpropionitril)
BH_3	Boran
Boc_2O	Di-*tert*-butyl dicacbonat
$CaCO_3$	Canxi cacbonat
CBz	Benzyloxy carbamat
CDI	1,1'-Cacbonyldiimidazol
$CHCl_3$	Clorofom
d	ngày
DAST	N-etyl-N-(triflo-lambda-4-sulfanyl)etanamin
DBU	1,8-Diazabixycloundec-7-en
DCC	N,N'-dixyclohexylcarbodiimit
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	*N,N*-diisoproyletylamin
DMAP	*N,N*-dimetylpyridin-4-amin
DMF	*N,N*-dimetylformamit

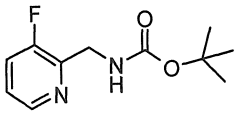
Et_2O	Dietyl ete
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
h	giờ
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini-3-oxit Hexaflophosphat
HCl	Axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA	Rượu isopropylic
K_2CO_3	Kali cacbonat
KO^tBu	Kali *tert*-butoxit
KHMDS	Kali 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan-2-it
$KHSO_4$	Kali bisulfat
$LiAlH_4$	Lithi nhôm hydrit
LiCl	Lithi clorua
LiOH	Lithi hydroxit
MeCN	Axetonitril
MeI	Metyl iodua
MeOH	Metanol
min	phút
MW	Khối lượng phân tử
$NaBH_4$	Natri bohydrua
$NaHCO_3$	Natri hydro cacbonat
NaH	Natri hydrua (60% trong dầu khoáng)
NaOH	Natri hydroxit
NBS	*N*-bromsuxinimit

NCS	*N*-closuxinimit
NH_4Cl	Amoni clorua
Pd/C	Paladi trên cacbon
$PdCl_2(dppf)$	Diclo[1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)
Pd_2dba_3	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
PPh_3	Triphenylphosphin
PTSA	Axit p-toluensulfonic
TBME	*tert*-butyl metyl ete
TBSCl	tert-butyldimetylsilyl clorua
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
TMOF	Trimetyl orthoformat
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen

Hợp chất trung gian

Sơ đồ A ở trên:

Tert-butyl N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamat (A1)

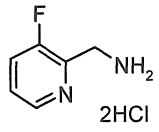


Huyền phù chứa 3-flopyridin-2-cacbonitril (8,0 g, 6,55 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (15,7 g, 72,07 mmol), TEA (10,05 ml, 72,07 mmol) trong EtOH (300 ml) được thổi bằng N_2. Pd/C (10% khối lượng, 0,7g, 6,55 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong không khí chứa hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, được rửa bằng MeOH (100 ml) và dịch lọc được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (gradien rửa giải 0-70% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (11,3 g, 72%) là chất rắn màu trắng nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,41 - 8,31 (m, 1H), 7,65 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 226,9 $[M+H]^+$

(3-Flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2)



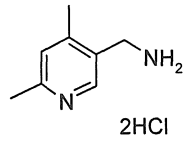
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamat **(A1)** (11,3 g, 47,45 mmol) và HCl 12M (59,3 ml, 711,72 mmol) trong MeOH (150 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (9,7 g, 100%) là chất rắn màu trắng nhạt.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,7, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 126,9 $[M+H]^+$

Sơ đồ B ở trên:

(4, 6-Dimetylpyridin-3-yl)metanamin hydroclorua (B1)



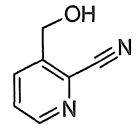
4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (0,15 g, 1,135 mmol) trong MeOH (150 ml) được đưa vào thiết bị phản ứng H-Cube với 10% paladi trên cacbon ở tốc độ dòng bằng 1 ml/phút sử dụng H_2 ở 50 bar và nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa HCl 1M (1 ml). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (190 mg, 64%) là chất rắn màu trắng. Chất này được sử dụng mà không tinh chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,62 - 8,42 (m, 3H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 3H)

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 136,9 $[M+H]^+$

Sơ đồ C ở trên:

2-(Hydroxymetyl)benzonitril (C1)

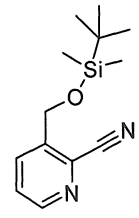


BH_3 1M trong THF (1,51 ml) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa 3-formylpyridin-2-cacbonitril (200 mg, 1,51 mmol) trong THF (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá/nước (25 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được bay hơi để tạo ra dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (45,5 mg, 22,4%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,55 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 134,85 $[M+H]^+$

2-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}benzonitril (C2)

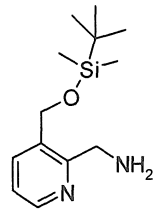


TBSCl 1M trong DCM (0,369 ml, 0,369 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 3-(hydroxymetyl)pyridin-2-cacbonitril **(C1)** (45 mg, 0,335 mmol) và imidazol (46 mg, 0,671 mmol) trong DMF (2 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung môi được bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc-heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (44 mg, 52,8%) là dầu màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,15 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 249,00 $[M+H]^+$

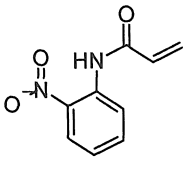
(3-{[(Tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)metanamin (C3)



$LiAlH_4$ 2M trong THF (0,09 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa 3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-cacbonitril (C2) (44 mg, 0,18 mmol) trong THF (3 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Dietyl ete (5 ml) được bổ sung sau đó bằng H_2O (1 ml), sau đó 20% khối lượng/khối lượng NaOH (1 ml) và nước (3 ml). Các lớp tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 22,4%) là dầu màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 252,95 $[M+H]^+$

N-(2-Nitrophenyl)prop-2-enamit (D)

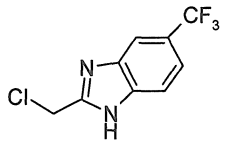


Bổ sung acryloyl clorua (11,8 ml, 145 mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa 2-nitroanilin (5,0 g, 36,2 mmol) và K_2CO_3 (15,01 g, 108,6 mmol) trong axeton (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (gradien rửa giải 10-15% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (6,95 g, 78%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 10,59 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,54 – 6,28 (m, 2H), 5,89 (dd, J = 9,9, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): *[m/z]*: 192,9 $[M+H]^+$

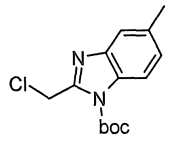
2-(Clometyl)-5-(triflometyl)-1H-1,3-benzodiazol (E)

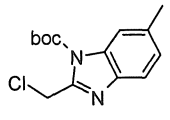


HCl 12M (1 ml, 12 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-(triflometyl)benzen-1,2-diamin (1 g, 5,68 mmol) và axit cloaxetic (0,590 g, 6,25 mmol) trong nước (20 ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. HCl 12M (4 ml, 48 mmol) được bổ sung thêm và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm ngừng bằng cách bổ sung amoniac 7M trong MeOH cho đến khi thành bazơ, được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và làm bay hơi trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-50% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề là chất rắn màu tím (0,571 g, 24%, 56% tinh khiết) được sử dụng mà không tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 234,85 $[M+H]^+$

Tert-Butyl 2-(clometyl) metyl-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (F)

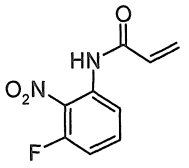




Bổ sung DIPEA (1,4 g, 11 mmol) vào dung dịch 2-(clometyl)-6-metyl-1H-1,3-benzodiazol (1g, 6 mmol) trong DMF (20 ml) sau đó bổ sung Boc anhydrit (1,8 g, 8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô, Na_2SO_4, được cô trong chân không thành sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng n-hexan đến etyl axetat/n-hexan (5 : 95) đến hexan để tạo ra sản phẩm yêu cầu là dầu màu vàng (0,7 g, 22 %). Sản phẩm yêu cầu được thu là hỗn hợp không thể tách rời và được sử dụng trong bước tiếp theo.

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 9H), 1,73 (s, 9H),

N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G)

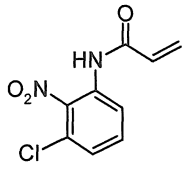


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (1,0 ml, 12,8 mmol) vào huyền phù được thổi N_2 chứa 3-flo-2-nitroanilin (500 mg, 3,20 mmol) và K_2CO_3 (1,33 g, 9,61 mmol) trong axeton (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-70% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (604 mg, 87%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 10,58 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 6,43 (dd, *J* = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 9,8, 2,1Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 210,95 $[M+H]^+$

N-(3-clo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (H)

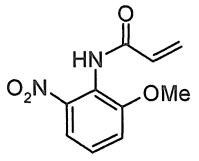


Acryloyl clorua (1,03 ml, 12,67 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa 3-clo-2-nitroanilin (0,729 g, 4,22 mmol) và K_2CO_3 (2,34 g, 16,9 mmol) trong axeton (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được lọc và phần còn lại được rửa bằng axeton. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,52 g, 47%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,36 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 16,9, 0,8 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 10,3, 0,8 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 227,00 $[M+H]^+$

N-(2-metoxy-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (I)

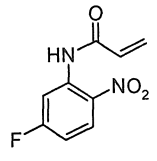


Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (0,754 ml, 9,28 mmol) vào huyền phù đang khuấy được thổi N_2 chứa 2-metoxy-6-nitroanilin (0,52 g, 3,09 mmol) và K_2CO_3 (1,71 g, 12,4 mmol) trong axeton (30 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc, được cô, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-2% MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,674 g, 96%) là chất rắn màu cam.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 223,05 $[M+H]^+$

N-(5-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (J)



Acryloyl clorua (3,8 ml, 46,5 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa 5-flo-2-nitroanilin (2,4 g, 15,5 mmol) và K_2CO_3 (8,57 g, 62 mmol) trong axeton (100 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và hồi lưu trong 6 giờ. Acryloyl clorua (3,8 ml, 46,5 mmol) và DMAP (0,95 g, 7,75 mmol) được bổ sung tiếp và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần còn lại được rửa bằng axeton và dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan lại trong Et_2O (350 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (200 ml). Hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 15 phút. Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng phần $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (100 ml) và nước muối (100 ml), được làm khô (natri sulphat) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng cách phun qua phiến silic oxit (rửa giải

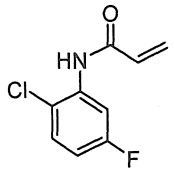
bằng gradien 0-4% Et_2O/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,04 g, 32%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250MHz): d[ppm]= 10,83 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 1H), 6,53 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 211,15 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung K-I ở trên:

N-(2-clo-5-flophenyl)prop-2-enamit (K1)

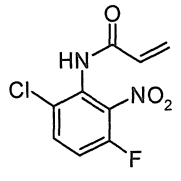


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (5,0 ml, 61,8 mmol) vào huyền phù được thổi N_2 chứa 2-clo-5-floanilin (3,0 g, 20,6 mmol) và K_2CO_3 (11,4 g, 82,4 mmol) trong axeton (80 ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-35% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,99 g, 84%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,40 (dd, J = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9, 5,6 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 8,9, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 16,9, 1,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 10,0, 1,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 200,10 $[M+H]^+$

N-(6-clo-3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K2)



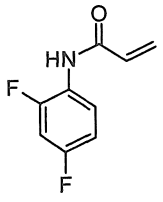
Bổ sung từng giọt HNO_3 tạo khói đỏ (1,8 ml, 38,3 mmol) vào dung dịch được thổi N_2 chứa N-(2-clo-5-flophenyl)prop-2-enamit (K1) (3,99 g, 17,4 mmol), H_2SO_4 đặc (15 ml) và AcOH (6 ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng cách sử dụng DCM

(4 x 40 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-70% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,08 g, 20%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,64 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 16,9, 1,1 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 10,1, 1,1 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 244,95 [M+H]+

N-(2,4-diflophenyl)prop-2-enamit (K3)

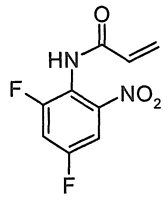


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (3,7 ml, 46,5 mmol) vào huyền phù được thổi N_2 chứa 2,4-difloanilin (2 g, 1,49 mmol) và K_2CO_3 (8,56 g, 61,7 mmol) trong axeton (60 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 16 giờ. Phản ứng được lọc, được cô, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% EtOAc/heptan) và được nghiền nhỏ với heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,9 g, 100%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,49 - 8,29 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,1, 1,4 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 183,95 $[M+H]^+$

N-(2,4-diflo-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (K4)



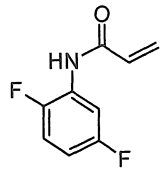
Bổ sung từng giọt axit nitric tạo khói đỏ (1,6 ml) vào dung dịch được thổi N_2 chứa N-(2,4-diflophenyl)prop-2-enamit (K3) (2,9 g, 15,4 mmol), AcOH (5 ml) và H_2SO_4 đặc (13 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 2 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được rót vào nước đá và dung dịch tạo thành được chiết bằng cách sử dụng DCM (4 x 40 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, được cô trong chân không và được nghiền nhỏ với heptan để tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu be (3,23 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,25 g, 35,5%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,17 (s, 1H), 7,67 (dt, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 17,0, 9,9 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 9,9, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 229,05 [M+H]+

N-(2,5-diflophenyl)prop-2-enamit (K5)

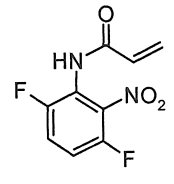


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (5,0 ml, 61,96 mmol) vào dung dịch đang khuấy được thổi N_2 chứa 2,5-difloanilin (1,5 ml, 15,5 mmol) và K_2CO_3 (6,42 g, 46,5 mmol) trong axeton (60 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn màu trắng, được nghiền nhỏ với heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,91 g, định lượng) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,30 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 16,8, 1,2 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,1, 1,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 183,95 $[M+H]^+$

N-(3,6-diflo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K6)

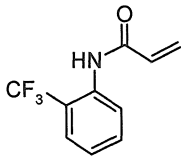


Bổ sung từng giọt HNO_3 tạo khói đỏ (1,6 ml, 34,0 mmol) vào dung dịch đang khuấy được thổi N_2 chứa N-(2,5-diflophenyl)prop-2-enamit (**K5**) (2,91 g, 15,9 mmol), AcOH (5 ml) và H_2SO_4 đặc (13 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và dung dịch tạo thành được chiết bằng cách sử dụng DCM (4 x 40 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% EtOAc/heptan), sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,316 g, 8%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,64 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 17,0, 0,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 10,4, 0,7 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 228,95 $[M+H]^+$

N-[2-(triflometyl)phenyl]prop-2-enamit (K7)

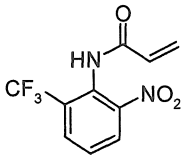


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (8,0 ml, 99,30 mmol) vào dung dịch huyền phù được thổi N_2 chứa 2-(triflometyl)anilin (3,1 ml, 24,83 mmol) và K_2CO_3 (10,3 g, 74,48 mmol) trong axeton (90 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô trong chân không và được nghiền nhỏ với heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,74 g, 86%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,45 (m, 3H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 16,9, 1,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,0, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 215,90 $[M+H]^+$

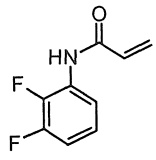
N-[2-nitro-6-(triflometyl)phenyl]prop-2-enamit (K8)



Bổ sung từng giọt HNO_3 tạo khói đỏ (1,6 ml, 34,05 mmol) vào dung dịch được thổi N_2 chứa N-[2-(triflometyl)phenyl]prop-2-enamit (**K7**) (4,64 g, 20,91 mmol), AcOH (5 ml) và H_2SO_4 đặc (13 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và sau đó được chiết bằng cách sử dụng DCM (4 x 40 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,829 g, 12%) là chất rắn màu be.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 260,95 $[M+H]^+$

N-(2,3-Diflophenyl)prop-2-enamit (K9)

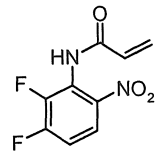


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (10 ml, 124 mmol) vào dung dịch được thổi N_2 chứa 2,3-difloanilin (3 ml, 31 mmol) và K_2CO_3 (12,9 g, 92,9 mmol) trong axeton (120 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn màu trắng được nghiền từ heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,97 g, 87%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,29 - 8,12 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,85 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 16,8, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,1, 1,3 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 184,2 $[M+H]^+$

N-(2,3-Diflo-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (K10)

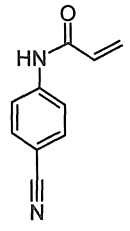


Bổ sung từng giọt axit nitric (1,6 ml) vào dung dịch được thổi N_2 chứa N-(2,3-diflophenyl)prop-2-enamit **(K9)** (4,9 g, 26,8 mmol), AcOH (5 ml) và H_2SO_4 đặc (13 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái trong 2 giờ. Phản ứng được rót vào đá/nước và dung dịch được chiết bằng cách sử dụng DCM (5 x 30 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được nghiền nhỏ với heptan (100 ml). Huyền phù được lọc và gốc được thu để tạo ra hỗn hợp chứa cả chất đồng phân theo vùng para/ortho được nitrat hóa là chất rắn màu be (6 g). Tinh chế bằng HPLC điều chế có tính axit tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,2 g) là chất rắn màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 228,95 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung K-II ở trên:

N-(4-Xyanophenyl)prop-2-enamit (K11)

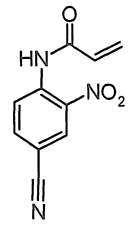


Acryloyl clorua (0,69 ml, 8,46 mmol) được bổ sung vào huyền phù được làm lạnh bằng đá chứa 4-aminobenzonitril (250 mg, 2,12 mmol) và K_2CO_3 (880 mg, 6,35 mmol) trong axeton (5 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần còn lại được rửa bằng axeton (5 ml). Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và tinh chế thô bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-80% EtOAc/heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (353 mg, 96%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 16,8, 1,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,2, 1,0 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 173,45 $[M+H]^+$

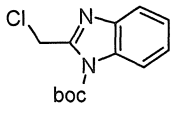
N-(4-Xyano-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K12)



Axit nitric (0,6 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa N-(4-xyanophenyl)prop-2-enamit (K11) (1,03 g, 5,75 mmol) trong axit axetic (2 ml) và axit sulfuric (4,75 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó được rót vào nước đá lạnh và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (4 x 20 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-90% EtOAc/heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,2 g, 93%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 10,77 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 17,0, 0,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 10,1, 0,9 Hz, 1H)

Tert-butyl 2-(clometyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (L)

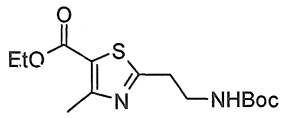


Hỗn hợp chứa 2-(clometyl)-1H-1,3-benzodiazol (10 g, 0,06 mol), BOC_2O (18 ml, 0,06 mol) và TEA (6,07 g, 0,06 mol) trong DCM (304 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Lượng DMAP xúc tác (0,73 g, 0,006 mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (150 ml), được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (150 ml), nước muối (150 ml), (Na_2SO_4) được làm khô, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-10% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (7 g, 44%) là dầu màu trắng đục.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 167,2 $[M\text{-Boc}+H]^+$

Sơ đồ chung I-1 ở trên:

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylat (208)

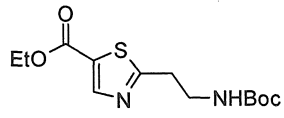


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, huyền phù chứa tert-butyl (3-amino-3-thioxopropyl)carbamat (1,0 g, 5,34 mmol), $CaCO_3$ (0,29 g, 2,93 mmol) và etyl 2-clo-3-oxobutanoat (0,81 ml, 5,86 mmol) trong EtOH (15 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần còn lại được phân ra giữa EtOAc và nước và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 80 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-50% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,57 g, 94%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 5,01 (br s, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 5,5, 5,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 315,10 $[M+H]^+$

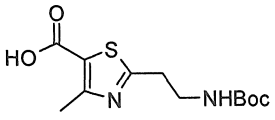
Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-5-carboxylat (209)



Theo cách tương tự với quy trình chung 1, Tert-butyl N-(2-carbamothioyletyl)carbamat (1 g, 4,89 mmol), canxi cacbonat (0,27 g, 3 mmol) và etyl 2-clo-3-oxopropanoat (0,81 g, 5 mmol) được kết hợp trong EtOH (15ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. 2-clo-3-oxopropanoat (0,81 g, 5 mmol) được bổ sung thêm và hỗn hợp này được gia nhiệt thêm ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần còn lại được phân ra giữa nước và EtOAc và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 80 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 ml), (Na_2SO_4) được làm khô, được lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-60% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (743 mg) là dầu màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,05 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylic (210)

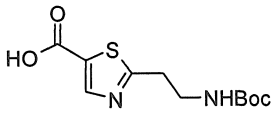


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylat (208) (1,57 g, 4,99 mmol) và LiOH (0,72 g, 30 mmol) trong THF (30 ml) và nước (15 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,23 g, 86%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 6,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 287,05 $[M+H]^+$

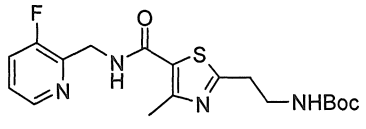
Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-5-carboxylic (211)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-5-carboxylat thô (209) (743 mg, 2,47 mmol) và LiOH (300 mg, 12 mmol) trong THF (20 ml) và nước (10 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (500 mg) là dầu màu nâu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 273,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (212)

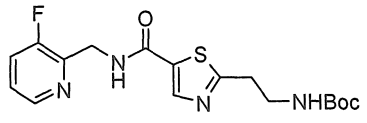


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylic (210) (0,457 g, 1,6 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,349 g, 1,76 mmol),

DIPEA (0,92 ml, 5 mmol) và HATU (0,73 g, 2 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (1,26 g) là dầu không màu.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 395,1 $[M+H]^+$

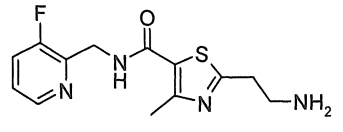
Tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (213)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-5-carboxylic thô (211) (500 mg), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (402 mg, 2,02 mmol), DIPEA (1,06 ml, 6 mmol) và HATU (840 mg, 2 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (953 mg, 87% tinh khiết) là phần còn lại màu vàng sau khi tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-10% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 381,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxamit (214)

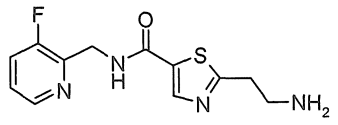


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat thô **(212)** (1,26 g) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất bazơ tự do ở tiêu đề (471 mg) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 295,05 $[M+H]^+$

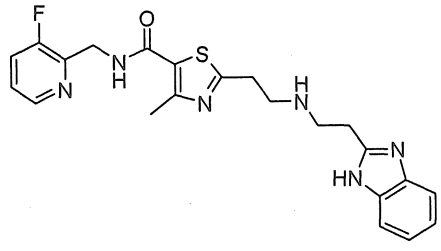
2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxamit (215)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat thô (213) (87%, 923 mg, 2,11 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất bazơ tự do ở tiêu đề (389 mg) là phần còn lại màu vàng sau khi tinh chế sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 280,95 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 7)

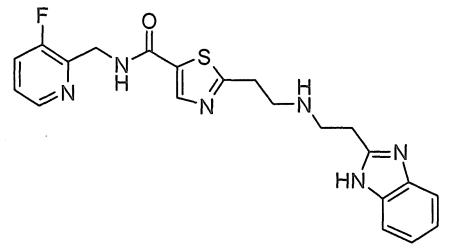


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxamit (214) (471 mg, 1,6 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (295 mg, 1,54 mmol) và DBU (0,26 ml, 2 mmol) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (280 mg, 5 mmol) trong AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (115 mg, 20%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH/DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 3,14 - 3,05 (m, 4H), 2,51 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 439,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 8)



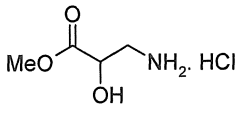
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxamit (215) (389 mg, 1,39 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (267 mg, 1,39 mmol) và DBU (0,25 ml, 2 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (230 mg, 4 mmol) trong AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (49 mg, 11%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế ba lần bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 (dt, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 425,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 24 ở trên:

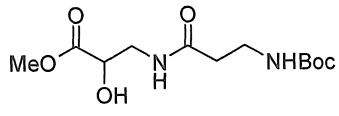
Metyl 3-amino-2-hydroxypropanoat hydroclorua (332)



Thionyl clorua (1,8 ml, 20 mmol) được bổ sung từng giọt vào MeOH đá lạnh (60 ml) và được khuấy trong 5 phút. Axit 3-amino-2-hydroxypropanoic (1,04 g, 9,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi nghiêm ngặt trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,54 g, định lượng) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,12 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 4,39 (dt, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,84 (m, 1H)

Metyl 3-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-2-hydroxypropanoat (333)

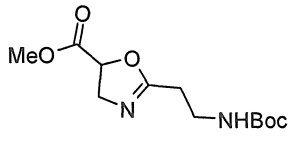


Theo cách tương tự với quy trình chung 13, metyl 3-amino-2-hydroxypropanoat hydroclorua (332) (4,35 g, 27,96 mmol), axit 3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanoic (5,82 g, 30,76 mmol), TEA (4,68 ml, 34 mmol) và DCC (5,77 g, 28 mmol) trong DCM (80 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (5,12 g, 63%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 6,06 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,32 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 313,00 $[M+Na]^+$

Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-carboxylat (334)

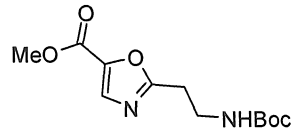


Theo cách tương tự với quy trình chung 14, metyl 3-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-2-hydroxypropanoat (333) (3,63 g, 12,5 mmol), DAST (1,98 ml, 15 mmol) và K_2CO_3 (3,46 g, 25 mmol) trong DCM (100 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,4 g, 99%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 40-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 4,96 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 2,57 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 272,95 $[M+H]^+$

Quy trình chung 16: Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-5-carboxylat (335)

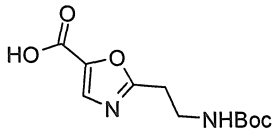


Dung dịch chứa metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-carboxylat (334) (3,2 g, 11,75 mmol), NBS (2,3 g, 12,93 mmol) và AIBN (0,19 g, 1,18 mmol) trong DCE (30 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) và được chiết bằng DCM (3 x 80 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-80% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (1,25 g, 29%, 75% tinh khiết) là phần còn lại màu cam. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,69 (s, 1H), 5,17 - 4,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 271,00 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-5-carboxylic (336)

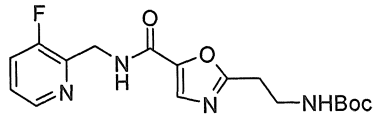


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-5-carboxylat thô (335) (1,24 g, 3,44 mmol, 75% tinh khiết) và LiOH (0,329 mg, 13,76 mmol) trong THF (20 ml) và nước (20 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,51 g, 44%) là phần còn lại màu cam nhạt. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,76 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 256,95 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (337)

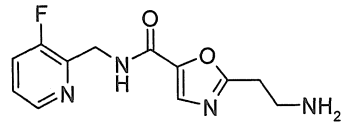


Theo cách tương tự quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-5-carboxylic **(336)** (513 mg, 2 mmol), (3-

flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (**A2**) (479 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,15 ml, 6,61 mmol) và HATU (837 mg, 2,2 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (1,08 g, 74%, 50% tinh khiết) là phần còn lại màu vàng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 365,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (338)

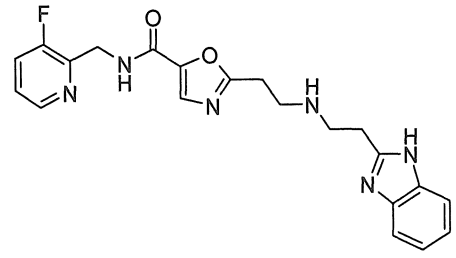


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat thô (**337**) (1,08 g, 1,48 mmol) và HCl 12M (1 ml) trong MeOH (10 ml) tạo ra hợp chất bazơ tự do ở tiêu đề (444 mg, 57%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi bazơ tự do sử dụng bút tiêm SCX-2 (10 g), rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 5,8, 1,6 Hz, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 264,95 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 1)



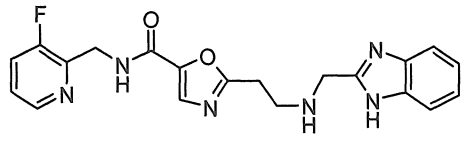
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (338) (444 mg, 1,68 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (323 mg, 1,68 mmol) và DBU (301 µl, 2,02 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (343 mg, 6,13 mmol) và AcOH (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu vàng

nhạt (166 mg, 25%) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH/DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,12 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,11 (dt, J = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 409,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 4)



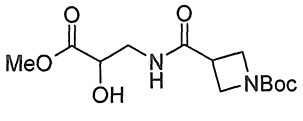
Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (338) (250 mg, 0,83 mmol, 88% tinh khiết), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (170 mg, 1,17 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) và $MgSO_4$ (150 mg, 1,25 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra chất trung gian còn được phản ứng với $NaBH_4$ (47 mg, 1,25 mmol) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (156 mg, 48%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh [rửa giải bằng gradien 0-5% (NH_3 7N trong MeOH)/DCM] sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (br s, 1H), 8,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 4,63 – 4,56 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 4H), 2,57 (br s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 395,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 27 ở trên:

Tert-butyl 3-[(2-hydroxy-3-metoxy-3-oxopropyl)carbamoyl]azetidin-1-carboxylat (354)

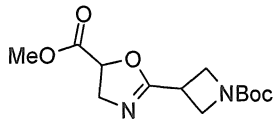


Theo cách tương tự với quy trình chung 13, metyl 3-amino-2-hydroxypropanoat hydroclorua (2,9 g, 18,64 mmol), axit 1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-carboxylic (4,13 g, 20,5 mmol), TEA (5,45 ml, 39,14 mmol) và DCC (4,04 g, 19,57 mmol) trong DCM (80 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,47 g, 79%) là dầu màu vàng nhạt nhớt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-3% MeOH/EtOAc).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 5,92 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 5,3, 4,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 325,00 $[M+Na]^+$

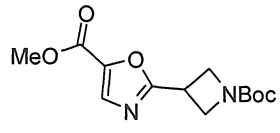
Metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-carboxylat (355)



Theo cách tương tự với quy trình chung 14, tert-butyl 3-[(2-hydroxy-3-metoxy-3-oxopropyl)carbamoyl]azetidin-1-carboxylat **(354)** (4,47 g, 14,79 mmol) và DAST (2,15 ml, 16,26 mmol) trong DCM (100 ml) sau đó làm dừng bằng K_2CO_3 (4,09 g, 29,57 mmol) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,61 g, 38%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 1% MeOH/EtOAc).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,00 (dd, J = 10,8, 6,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 5H), 4,00 (ddd, J = 14,7, 6,7, 1,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

Metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-5-carboxylat (356)



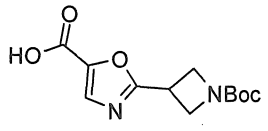
Theo cách tương tự với quy trình chung 16, metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-carboxylat (355) (1,61 g,

5,66 mmol), NBS (1,11 g, 6,23 mmol) và AIBN (0,11 g, 0,57 mmol) trong DCE (60 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (756 mg, 45%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-80% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,74 (s, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 4H), 4,03 - 3,83 (m, 5H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 304,95 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-5-carboxylic (357)

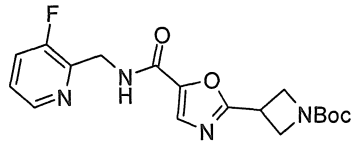


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-5-carboxylat (356) (750 mg, 2,66 mmol) và LiOH (382 mg, 15,94 mmol) trong THF/nước (20 ml/20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (710 mg, 99%) là dầu màu vàng nhạt. Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,83 (s, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 4H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 290,90 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (358)



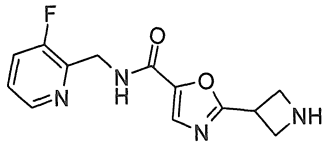
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-5-carboxylic **(357)** (0,74 g, 2,77 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua **(A2)** (0,61 g, 3,04 mmol), DIPEA (1,59 ml, 9,13 mmol) và HATU (1,16 g, 3,04 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,26 g, 45% tinh khiết) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 2-10%

MeOH/EtOAc). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,44 (dt, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 4,42 - 4,24 (m, 4H), 4,06 - 3,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 377,05 $[M+H]^+$

2-(Azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (359)

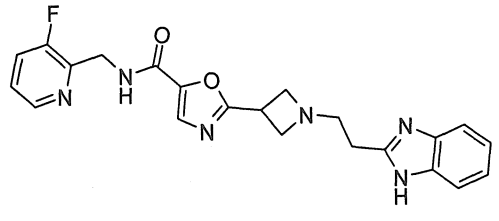


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat **(358)** (45%, 2,26 g, 2,7 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (644 mg, 86%) là chất rắn màu trắng sau khi bazơ tự do sử dụng bút tiêm SCX-2 (10 g), rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 9,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,85 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 8,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 276,95 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 2)



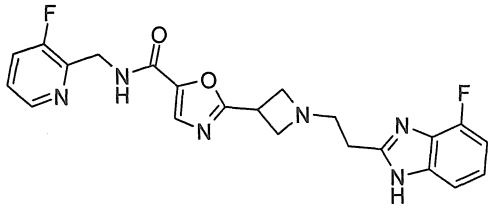
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (359) (255 mg, 0,92 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (186 mg, 0,97 mmol) và DBU (145 µl, 0,97 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (167

mg, 3 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (140 mg, 44%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH/DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,36 (dt, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 421,1 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 3)

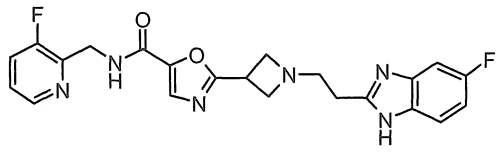


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (359) (400 mg, 1,45 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (335 mg, 1,59 mmol) và DBU (238 µl, 1,59 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế một phần bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH/DCM). Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (76 mg) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (52 mg, 34%) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-35% MeOH/DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,92 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 5)



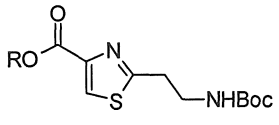
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit (359) (581 mg, 2,1 mmol), N-(5-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (J) (371 mg, 1,77 mmol) và DBU (346 µl, 2,31 mmol) trong MeCN (30 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (186 mg, 3,34 mmol) trong AcOH (20 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (205 mg, 56%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,41 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,76 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 1 ở trên:

Quy trình chung 1: etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1)

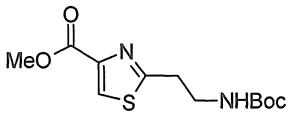


Bổ sung từng phần $CaCO_3$ (5,3 g, 52,87 mmol) vào huyền phù chứa etyl 3-brom-2-oxopropanoat (12,35 ml, 107,69 mmol) và tert-butyl (3-amino-3-thioxopropyl) carbamat (20 g, 97,9 mmol) trong EtOH (200 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần còn lại được phân ra giữa EtOAc (200 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml). Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước (100 ml), nước muối (100 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm yêu cầu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải đẳng dòng 20% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (22 g, 69,6%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,29 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 14H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 301,0 $[M+H]^+$

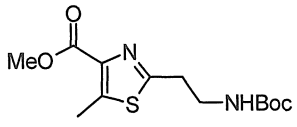
Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (2)



Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-Butyl (3-amino-3-thioxopropyl)carbamat (10 g, 48,95 mmol), metyl 3-brom-2-oxopropanoat (5,73 ml, 53,85 mmol) và $CaCO_3$ (0,9 ml, 26,43 mmol) trong EtOH (120 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10,2 g, 60%, 83% tinh khiết) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 20-80% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 286,9 $[M+H]^+$

Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylat (3)

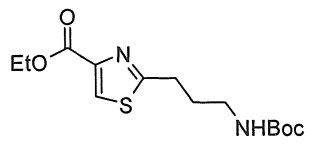


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl N-(2-carbamothioyletyl)carbamat (0,89 g, 4,35 mmol), metyl 3-brom-2-oxobutanoat (0,93 g, 4,78 mmol) và $CaCO_3$ (0,23 g, 2 mmol) trong EtOH (15 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,769 g, 58%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-60% EtOAc/heptan).

1H-NMR (CDCl3, 250 MHz): d[ppm]= 4,88 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,05 $[M+H]^+$

Etyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (4)

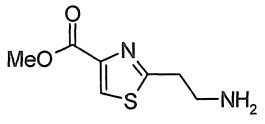


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl N-(3-carbamothioylpropyl)carbamat (535 mg, 2,45 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (0,31 ml, 2,7 mmol) và $CaCO_3$ (132 mg, 1,32 mmol) trong EtOH (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (726 mg, 93%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc/heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 8,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 315 $[M+H]^+$

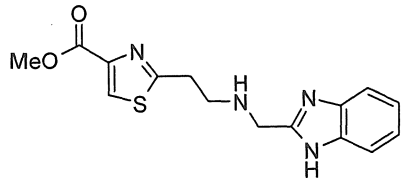
Quy trình chung 2: Metyl 2-(2-aminoetyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (5)



HCl 4M trong dioxan (44 ml, 176 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (2) (10,2 g, 35,62 mmol) trong dioxan và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, sau đó ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (20 ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 10 ml). Các pha nước kết hợp được chiết lại bằng dietyl ete (3 x 100 ml) và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,96 g, 30%) là chất rắn màu nâu.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 186,9 $[M+H]^+$

Quy trình chung 3: Metyl 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (6)



Huyền phù chứa metyl 2-(2-aminoetyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (5) (1,96 g, 10,52 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (2,31 g, 15,79 mmol) và DIPEA (1,83 ml, 10,52 mmol) trong MeOH (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12

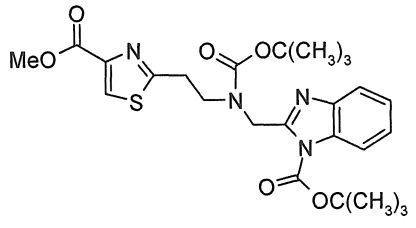
giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, $NaBH_4$ (0,597 g, 15,79 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (100 ml) và được rửa bằng bão hòa Na_2CO_3 (2 x 50 ml). Các lớp nước kết hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,4 g, 38%, 90% tinh khiết) là chất rắn màu nâu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,27 (s, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 317 $[M+H]^+$

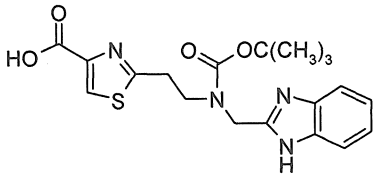
Quy trình chung 4:

Tert-butyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[4-(metoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl})amino} metyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (7)



Bổ sung DMAP (168 mg, 1,38 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (6) (74%, 2,94 g, 6,88 mmol), Boc_2O (3,75 g, 17,19 mmol) và TEA (2,38 ml, 17,19 mmol) trong THF (60 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khi khô, được pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và được rửa bằng nước (3x 50 ml). Chất hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và bay hơi đến khi khô. Phần thô còn lại được tinh chế bằng FCC rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan để tạo ra 3,8 g sản phẩm mong muốn.

Quy trình chung 5: Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]({1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}metyl)amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (8)

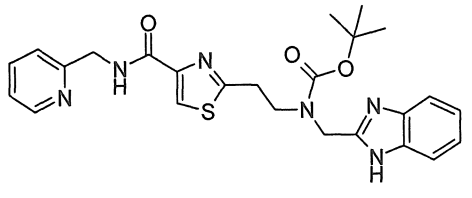


Lithi hydroxit (0,48 mg, 20,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[4-(metoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl})amino}metyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (7) (3,8 g, 6,69 mmol) trong THF/nước (40 ml/10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được axit hóa đến pH ~3-4 sử dụng AcOH. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng THF/EtOAc (3:1, 3 x 50 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, được làm giảm trong chân không và được đồng sôi bằng heptan (3 x 50 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,4 g, 84,6%) là bọt màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,15 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 3H), 1,38 - 1,01 (m, 10H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 403 $[M+H]^+$

Quy trình chung 6: Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (9)



Bổ sung HATU (5,39 g, 14,16 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (3 g, 7,08 mmol), 1-(pyridin-2-yl)metanamin (1,1 ml, 10,62 mmol), DIPEA (3,7 ml, 21,24 mmol) và DMF (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

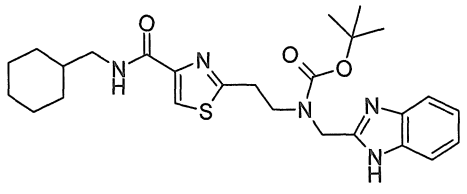
Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 50 ml) và nước muối (3 x 50 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và bay hơi đến khi khô. Phần thô còn lại được tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc trong heptan) và sau đó được đồng sôi bằng heptan để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,2 g, 62%) là bọt màu vàng.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 4,75 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 3,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 10H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 493,1 $[M+H]^+$

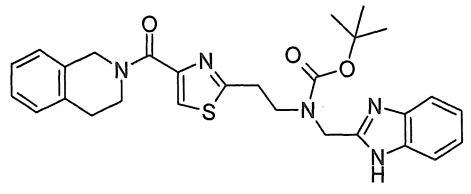
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(xyclohexylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (10)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), xyclohexylmetanamin (33,69 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (116 mg, 47% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 498,7 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (11)

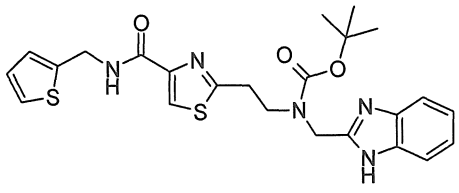


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (39,64 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16

mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (124 mg, 59% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 518,7 $[M+H]^+$

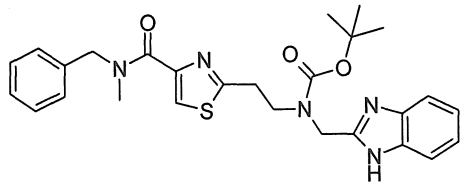
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(thiophen-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (12)



Bổ sung 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (50 mg, 0,373 mmol) và EDC:HCl (71 mg, 0,373 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,373 mmol) trong DMF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy trong 15 phút trước khi TEA (38 mg, 0,373 mmol) được bổ sung sau đó bằng thiophen-2-ylmetanamin (42 mg, 0,373 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hợp chất ở tiêu đề (185 mg, 16% tinh khiết) được thu sau khi thực hiện theo quy trình chung 6. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 498,6 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[benzyl(metyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (13)

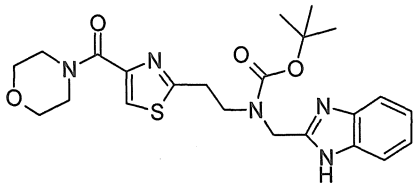


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), benzyl(metyl)amin (36,06 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744

mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (118 mg, 55% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

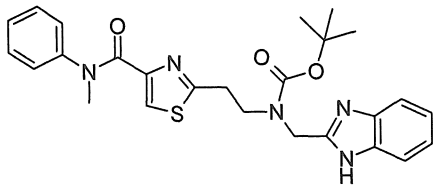
HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 506,7 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(morpholin-4-cacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (14)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), morpholin (25,93 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (110 mg) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

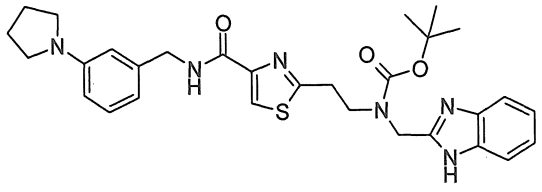
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[metyl(phenyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (15)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), N-metylanilin (31,89 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (118 mg, 59% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 492,7 $[M+H]^+$

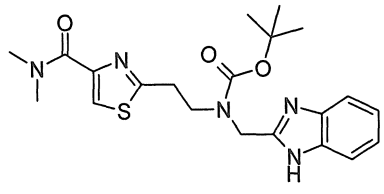
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (16)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (200 mg, 0,497 mmol), [3-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metanamin (105 mg, 0,596 mmol), DIPEA (193 mg, 1,491 mmol) và HATU (227 mg, 0,596 mmol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (100 mg, 30%, 84% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 561,7 $[M+H]^+$

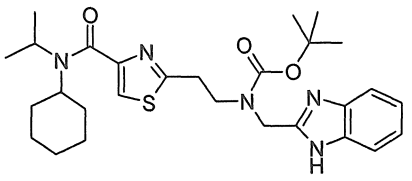
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(dimetylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (17)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,248 mmol), dimetylamin (dung dịch 2M trong THF) (13 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96 mg, 0,745 mmol) và HATU (113 mg, 0,298 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 67%, 80% tinh khiết) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 430,6 $[M+H]^+$

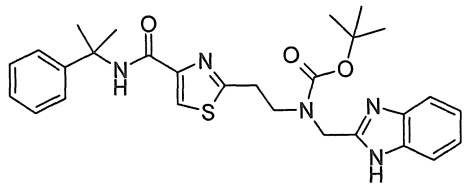
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[xyclohexyl(propan-2-yl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (18)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), N-(propan-2-yl)xyclohexanamin (42,04 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (124 mg, 17% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 526,8 $[M+H]^+$

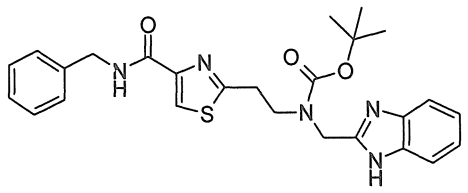
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(2-phenylpropan-2-yl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (19)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), 2-phenylpropan-2-amin (40,24 mg, 0,298 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và HATU (113,16 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (120 mg, 51% tinh khiết) là dầu màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 520,7 $[M+H]^+$

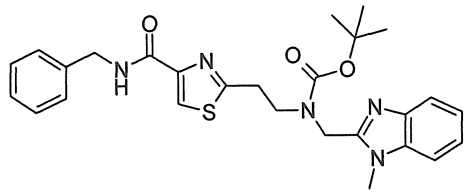
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (20)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (350 mg, 0,87 mmol), phenylmetanamin (103 mg, 0,957 mmol), DIPEA (337 mg, 2,61 mmol) và HATU (397 mg, 1,04 mmol) trong DMF (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (390 mg, 89% tinh khiết) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 492,6 $[M+H]^+$

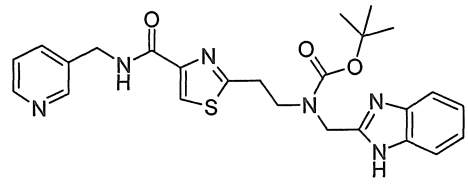
Tert-butyl N-{2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}-N-[(1-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)metyl]carbamat (21)



Bổ sung MeI (165 mg, 1,159 mmol) dưới khí argon vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl] etyl} carbamat (20) (380 mg, 0,773 mmol) và TEA (78 mg, 0,773 mmol) trong DCM (15 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không đến khi khô để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (280 mg, 72% tinh khiết) là chất rắn màu trắng đục. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 506,6 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (22)

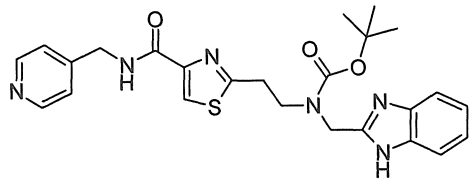


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (199,6 mg, 0,496 mmol), pyridin-3-ylmetanamin (59 mg, 0,546 mmol), DIPEA (192,3 mg, 1,488 mmol) và HATU (226 mg, 0,595 mmol) trong DMF (8 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (184 mg, 75%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,63 (d, J= 6,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 493,4 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-4-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (23)

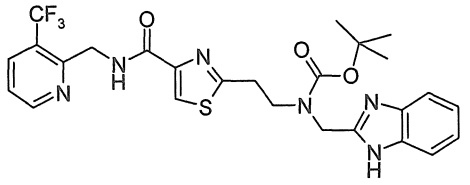


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (199,6 mg, 0,496 mmol), pyridin-4-ylmetanamin (59 mg, 0,546 mmol), DIPEA (192,3 mg, 1,488 mmol) và HATU (226 mg, 0,595 mmol) trong DMF (8 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (140 mg, 57%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 8,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 4H), 4,62 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,41(d, J = 13,9 Hz, 9H)

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 493,4 $[M+H]^+$

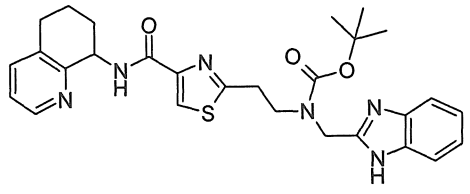
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (24)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (80,09 mg, 0,199 mmol), [3-(triflometyl)pyridin-2-yl]metanamin hydroclorua (46,54 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9mg, 0,796 mmol) và HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) trong DMF (2,5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (85 mg, 76%, 98% tinh khiết) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 561,5 $[M+H]^+$

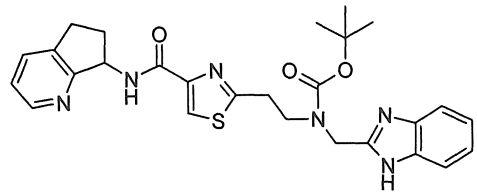
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (25)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (80,09 mg, 0,199 mmol), N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amin dihydroclorua (48,4 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9 mg, 0,796 mmol) và HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) trong DMF (2,5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (92 mg, 87%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 533,5 $[M+H]^+$

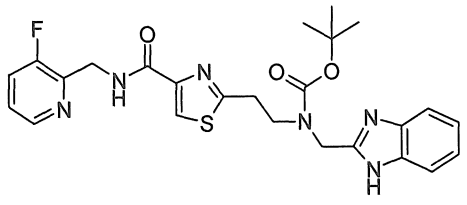
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (26)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (80,9 mg, 0,199 mmol), N-metyl-5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-amin hydroclorua (37,35 mg, 0,219 mmol), DIPEA (102,9 mg, 0,796 mmol) và HATU (90,8 mg, 0,239 mmol) trong DMF (2,5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 87%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 519,5 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (27)

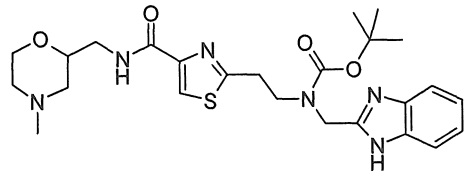


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (3 g, 7,545 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (2,26 g, 11,18 mmol), (12,98 ml, 74,54 mmol) và HATU (4,251 g, 11,18 mmol) trong DMF (60 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,13 mg, 89%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-20% MeOH/EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,29 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,66 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,99 (s, 4H), 1,26 (d, J = 44,9 Hz, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 511,15 $[M+H]^+$

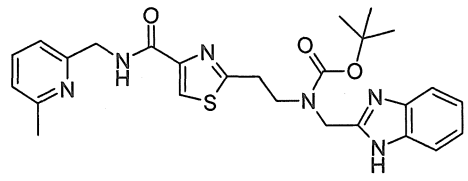
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4-metylmorpholin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (28)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), (4-metylmorpholin-3-yl)metanamin (35,5 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 70%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,28 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (td, J = 12,0, 4,7 Hz, 5H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,47 (ddd, J = 14,7, 10,3, 6,6 Hz, 4H), 3,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 6H), 1,40 (s, 9H)

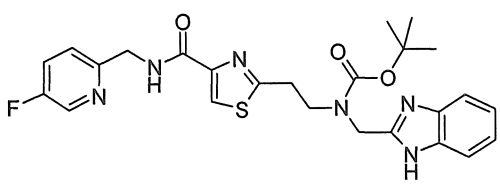
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (29)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic 6 (99,8 mg, 0,248 mmol), (6-metylpyridin-2-yl)metanamin (33,33 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (95 mg, 75%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 14,1, 6,6 Hz, 3H), 7,23 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,80(t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)

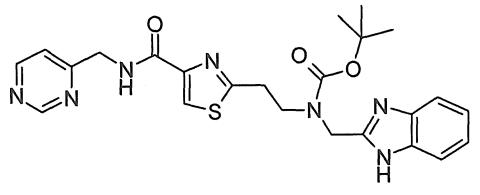
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (30)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (99,8 mg, 0,248 mmol), (5-flopyridin-2-yl)metanamin (34,41 mg, 0,273 mmol), DIPEA (96,16 mg, 0,744 mmol) và T3P (189,4 mg, 0,298 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (89 mg, 70%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 1,34 (s, 9H)

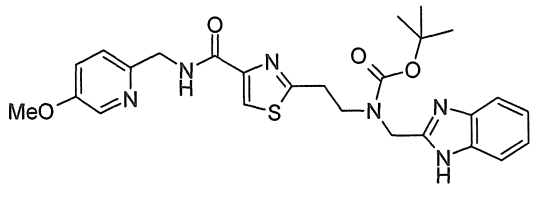
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyrimidin-4-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (31)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,373mmo), pyrimidin-4-ylmetanamin (48,8 mg, 0,447 mmol), DIPEA (48,1 mg, 0,373 mmol) và HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (80 mg, 60% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10% MeOH trong DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 494,6 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (32)

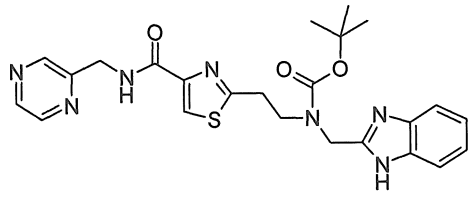


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg,

0,373mmo), (5-metoxypyridin-2-yl)metanamin (48,17 mg, 0,447 mmol), DIPEA (48,1 mg, 0,373 mmol) và HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (80 mg, 41%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10% MeOH trong DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 523,6 $[M+H]^+$

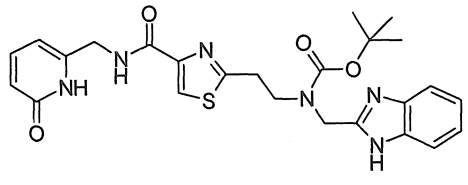
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyrazin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (33)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,373 mmol), pyrazin-2-ylmetanamin (48,8 mg, 0,447 mmol), DIPEA (192,68 mg, 1,491 mmol) và HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (95 mg , 52%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10% MeOH trong DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 394,5 $[M+H\text{-Boc}]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (34)

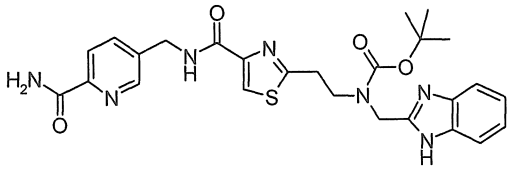


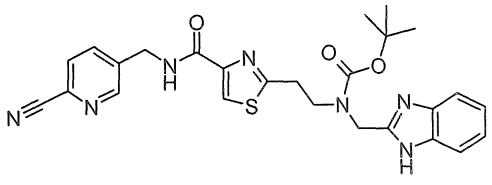
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,373 mmol), 6-(aminometyl)-1,2-dihydropyridin-2-on (55,52 mg , 0,447 mmol), DIPEA (48,17 mg, 0,373 mmol) và HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg , 47%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp H): [*m/z*]: 509,6 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-carbamoylpyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (35) và

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-xyanopyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (36)

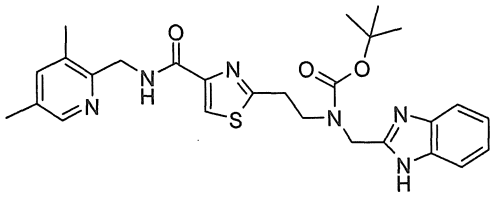




Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,248 mmol), 5-(aminometyl)pyridin-2-cacbonitril (33 mg, 0,248 mmol), HATU (189 mg, 0,497 mmol) và DIPEA (96 mg, 0,745 mmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tạo ra tỷ lệ 2:1 boc amit và boc nitril (80 mg) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (DCM : MeOH, 9:1). Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tách.

HPLCMS (Phương pháp H): [m/z]: 418,5 $[M+H\text{-boc}]^+$ và 436,3 $[M+H\text{-boc}]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3,5-dimetylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (37)

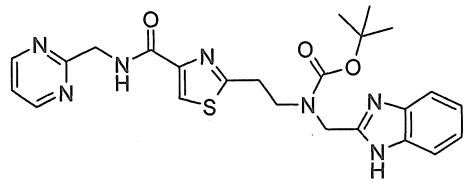


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (0,3 g, 0,708 mmol), (3,5-dimetylpyridin-2-yl)metanamin hydroclorua (0,183 g, 1,062 mmol), DIPEA (0,555 ml, 3,187 mmol) và HATU (0,404 g, 1,062 mmol) trong DMF (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,198 g, 51%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien EtOAc (30%)/heptan (70%) sau đó bằng 100% EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,14 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 521,15 $[M+H]^+$

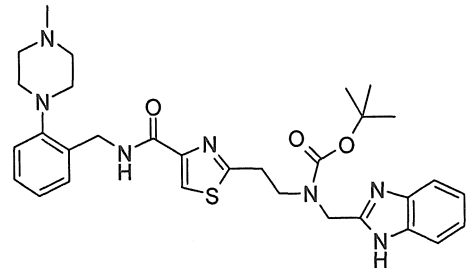
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (38)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,20 mmol), 1-(pyrimidin-2-yl)metanamin (22 mg, 0,20 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,60 mmol) và HATU (113 mg, 0,30 mmol) trong DCM (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (86 mg, 73%) là gốc màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 494,1 $[M+H]^+$

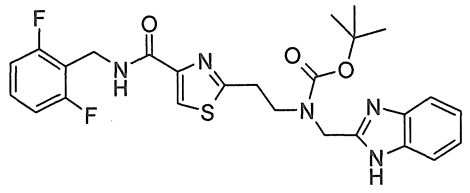
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl] metyl} carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (39)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (130mg, 0,24mmol, 75% tinh khiết), 1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]metanamin (75 mg, 0,36 mmol), DIPEA (127 µl, 0,73 mmol) và HATU (138 mg, 0,36 mmol) trong DMF (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (13 mg, 9%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 590,3 $[M+H]^+$

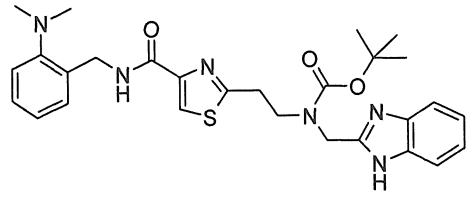
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2,6-diflophenyl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (40)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (110 mg, 0,25 mmol, 90% tinh khiết), 1-(2,6-diflophenyl)metanamin (53 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) và HATU (140 mg, 0,37 mmol) trong DMF (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 68%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 2-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 528,3 $[M+H]^+$

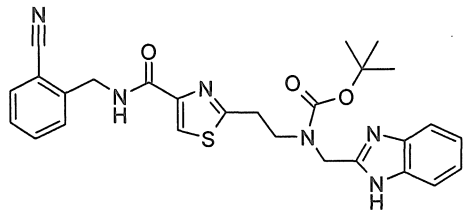
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(dimetylamino)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (41)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (109 mg, 0,22 mmol, 80% tinh khiết), 2-(aminometyl)-N,N-dimetylanilin (66 mg, 0,44 mmol), DIPEA (226 µl, 1,30 mmol) và HATU (240 mg, 0,64 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ 50°C để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (73 mg, 61%) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 5-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 535,2 $[M+H]^+$

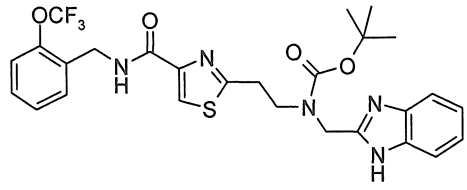
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-xyanophenyl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (42)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (109 mg, 0,22 mmol, 80% tinh khiết), 2-(aminometyl)benzonitril hydroclorua (74 mg, 0,44 mmol), DIPEA (226 µl, 1,30 mmol) và HATU (240 mg, 0,64 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ 50°C tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (54 mg, 30%, 63% tinh khiết) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 5-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 517,2 $[M+H]^+$

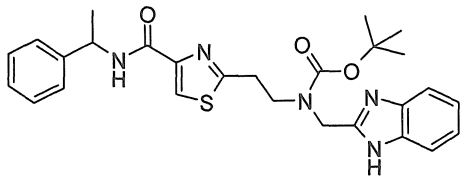
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(triflometoxy)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (43)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (109 mg, 0,22 mmol, 80% tinh khiết), 1-[2-(triflometoxy)phenyl]metanamin (103 mg, 0,54 mmol), DIPEA (283 µl, 1,63 mmol) và HATU (248 mg, 0,65 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ 50°C tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (110 mg, 78%, 88% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 8-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 576,2 $[M+H]^+$

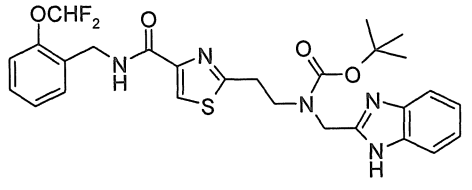
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(1-phenyletyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (44)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (0,11 g, 0,22 mmol, 80% tinh khiết), 1-phenyletanamin (0,07 ml, 0,54 mmol), DIPEA (0,303 ml, 1,63 mmol) và HATU (0,25 g, 0,64 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (110 mg, 77%, 77% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 8-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 506,2 $[M+H]^+$

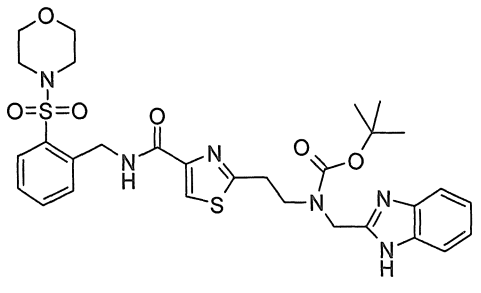
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(diflometoxy)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (45)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (109 mg, 0,22 mmol, 80% tinh khiết), 1-[2-(diflometoxy)phenyl]metanamin (83 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) và HATU (250 mg, 0,65 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (470 mg) là dầu màu cam được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 558,25 $[M+H]^+$

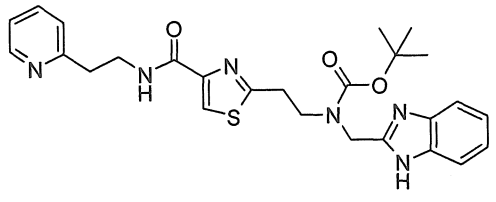
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (46)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (109 mg, 0,217 mmol, 80% tinh khiết), 1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]metanamin hydroclorua (140 mg, 0,48 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) và HATU (247 mg, 0,65 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (440 mg) là dầu màu cam sau khi làm bay hơi trực tiếp hỗn hợp phản ứng trong chân không. Nguyên liệu này được sử dụng mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 641,35 $[M+H]^+$

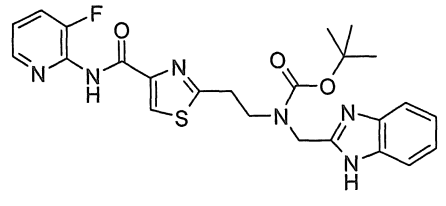
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[2-(pyridin-2-yl)etyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (47)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,2 mmol, 80% tinh khiết), 2-(pyridin-2-yl)etanamin (49 mg, 0,4 mmol), DIPEA (104 µl, 0,6 mmol) và HATU (151 mg, 0,4 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (52 mg, 52%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh KP-NH, rửa giải bằng gradien 5-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(3-flopyridin-2-yl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (48)

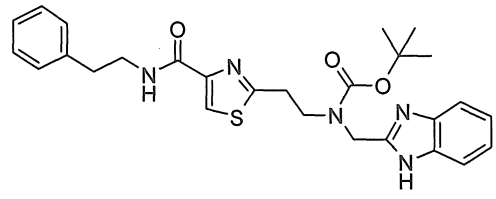


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, dung dịch chứa axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (80%, 150 mg, 0,3 mmol), 3-flopyridin-2-amin (100 mg, 0,89 mmol), DIPEA (312 µl, 1,78 mmol) và HATU (340 mg, 0,87 mmol) trong DMF (2 ml) được gia nhiệt ở

nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (705 mg) là dầu màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 497,10 $[M+H]^+$

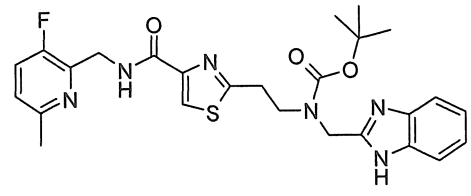
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(2-phenyletyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (49)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (0,1 g, 0,25 mmol), 2-phenyletanamin (0,03 ml, 0,25 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) và HATU (0,14 g, 0,37 mmol) trong DMF (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (71 mg, 56%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 2-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 506,2 $[M+H]^+$

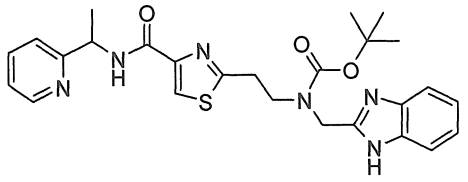
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-flo-6-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (50)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,298 mmol, 80% tinh khiết), (3-flo-6-metylpyridin-2-yl)metanamin hydroclorua (79 mg, 0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) và HATU (230 mg, 0,596 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (76 mg, 48%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 525,40 $[M+H]^+$

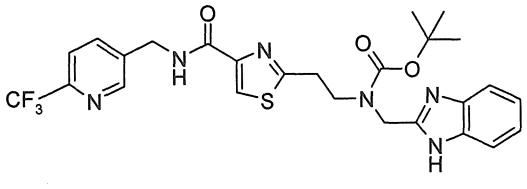
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[1-(pyridin-2-yl)etyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (51)



Theo cách tương tự đối với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,298 mmol, 80% tinh khiết), 1-(pyridin-2-yl)etanamin (55 mg, 0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) và HATU (227 mg, 0,596 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (78 mg, 50%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,20 $[M+H]^+$

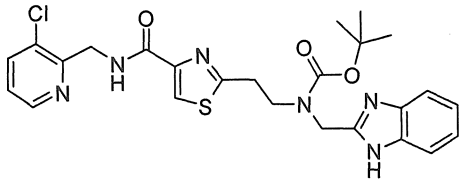
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (52)



Theo cách tương tự đối với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,298 mmol, 80% tinh khiết), 1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metanamin (79 mg, 0,447 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) và HATU (227 mg, 0,596 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (92 mg, 46%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 561,35 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (53)

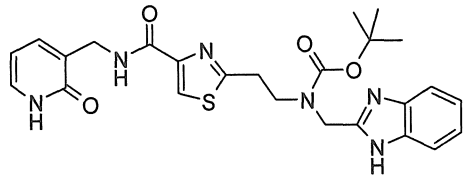


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,34 mmol, 92% tinh khiết), 1-(3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (111 mg, 0,51 mmol), DIPEA (299 µl, 1,71 mmol) và HATU (196 mg, 0,51 mmol) trong DMF (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (161 mg, 73% tinh khiết, 63%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 4,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 527,35 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(tert-butoxy)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (54)

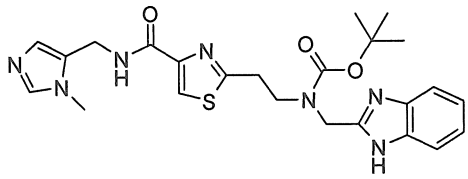


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,34 mmol, 92% tinh khiết), 1-(2-tert-butoxypyridin-3-yl)metanamin (93 mg, 0,514 mmol), DIPEA (179 µl, 1,03 mmol) và HATU (196 mg, 0,51 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (205 mg, 61%, 58% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (td, J = 7,3, 5,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,33 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 565,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (55)

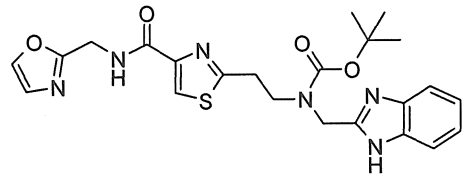


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,37 mmol), (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin (62 mg, 0,56 mmol), DIPEA (185 µl, 1,12 mmol) và HATU (213 mg, 0,56 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (175 mg, 95%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-3% MeOH/DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,08 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,69 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 496,05 $[M+H]^+$

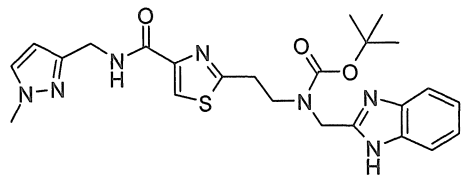
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (56)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,298 mmol, 80% tinh khiết), 1,3-oxazol-2-ylmetanamin dihydroclorua (102 mg, 0,596 mmol), DIPEA (312 µl, 1,79 mmol) và HATU (227 mg, 0,596 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (94 mg, 63%) là dầu màu nâu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 483,05 $[M+H]^+$

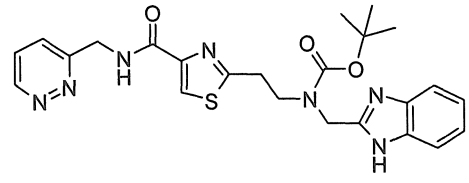
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (57)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (150 mg, 0,298 mmol, 80% tinh khiết), 1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin (50 mg, 0,45 mmol), DIPEA (156 µl, 0,894 mmol) và HATU (227 mg, 0,596 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (53 mg, 34%) là dầu màu vàng nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 496,45 $[M+H]^+$

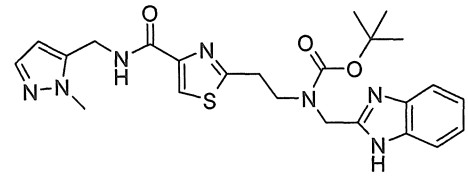
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (58)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,23 mmol, 92% tinh khiết), 1-(pyridazin-3-yl)metanamin (37 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) và HATU (130 mg, 0,34 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (101 mg, 88%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-15% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 494,1 $[M+H]^+$

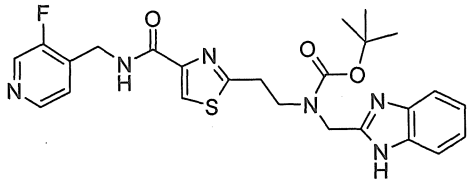
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (59)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,23 mmol, 92% tinh khiết), 1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanamin (38 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) và HATU (130 mg, 0,34 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (51 mg, 45%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-20% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 496,3 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (60)

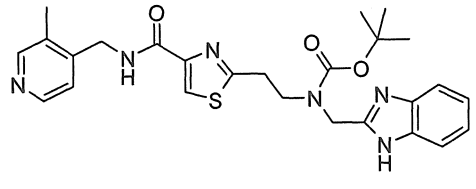


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,23 mmol, 92% tinh khiết), 1-(3-flopyridin-4-yl)metanamin (43 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) và HATU (130 mg, 0,34 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (137 mg, 83%, 71% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,10 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 511,15 $[M+H]^+$

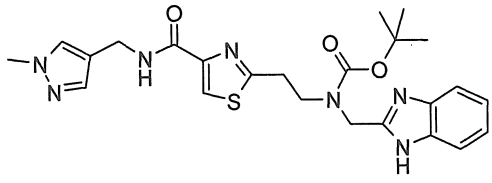
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-metylpyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (61)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (700 mg, 1,65 mmol, 95% tinh khiết), (3-metylpyridin-4-yl)metanamin dihydroclorua (387 mg, 1,98 mmol), DIPEA (863 µl, 4,9 mmol) và HATU (1260 mg, 3,3 mmol) trong DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (363 mg, 43%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (kp-NH, sử dụng gradien rửa giải 20-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,1 $[M+H]^+$

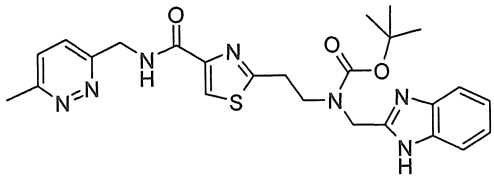
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (62)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,25 mmol), (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin (41 mg, 0,37 mmol), DIPEA (130 µl, 0,75 mmol) và HATU (142 mg, 0,37 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (125 mg, định lượng) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 496,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (63)



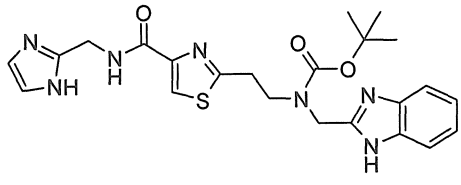
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,23 mmol, 92% tinh khiết), (6-metylpyridazin-3-yl)metanamin (42 mg, 0,34 mmol), DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) và HATU (130 mg, 0,34 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra

hợp chất thô ở tiêu đề (99 mg, 67%, 79% tinh khiết) sau khi sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 70-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 508,10 $[M+H]^+$

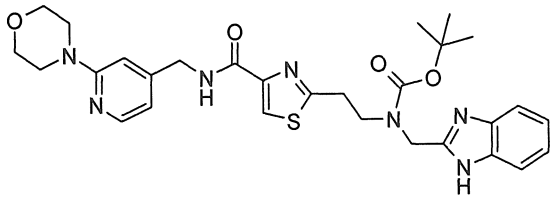
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(1H-imidazol-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (64)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,25 mmol), 1-(1H-imidazol-2-yl)metanamin (42 mg, 0,25 mmol), DIPEA (164 µl, 0,99 mmol) và HATU (188 mg, 0,50 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (65 mg, 54%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 482,25 $[M+H]^+$

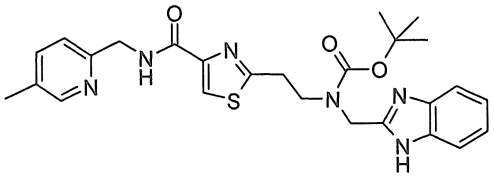
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (65)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,25 mmol), [3-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metanamin (48 mg, 0,25 mmol), DIPEA (164 µl, 0,99 mmol) và HATU (189 mg, 0,50 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (112 mg, 78%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 578,10 $[M+H]^+$

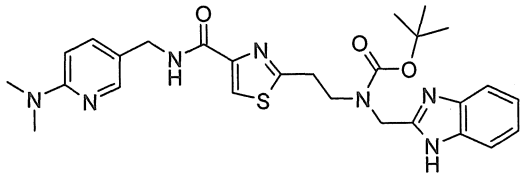
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (66)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,20 mmol, 80% tinh khiết), 1-(5-metylpyridin-2-yl)metanamin (29 mg, 0,24 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) và HATU (15 1mg, 0,40 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (48 mg, 47%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,1 $[M+H]^+$

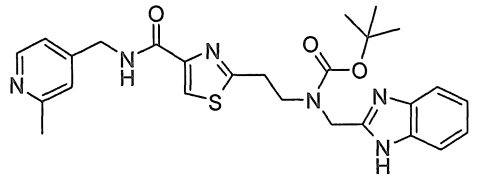
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (67)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,20 mmol, 80% tinh khiết), 5-(aminometyl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin (30 mg, 0,20 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) và HATU (151 mg, 0,40 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (36 mg, 34%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 536,35 $[M+H]^+$

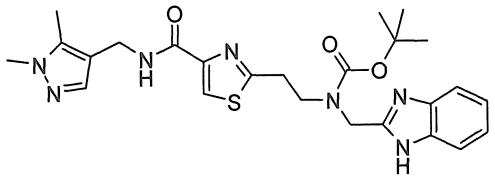
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-metylpyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (68)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,20 mmol, 80% tinh khiết), 1-(2-metylpyridin-4-yl)metanamin (36 mg, 0,30 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) và HATU (151 mg, 0,40 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (36 mg, 36%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,3 $[M+H]^+$

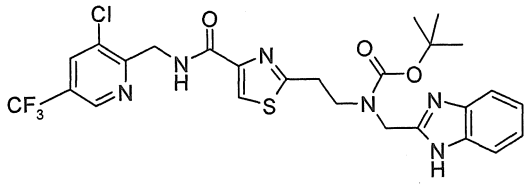
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (69)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,20 mmol, 80% tinh khiết), 1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metanamin (37 mg, 0,30 mmol), DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) và HATU (151 mg, 0,40 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (74 mg, 73%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 510,15 $[M+H]^+$

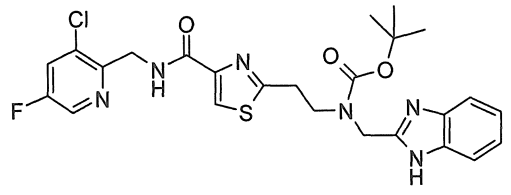
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (70)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol), 1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metanamin hydroclorua (87 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol), và HATU (135 mg, 0,354 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (216 mg, 69%, 45% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 595,1 $[M+H]^+$

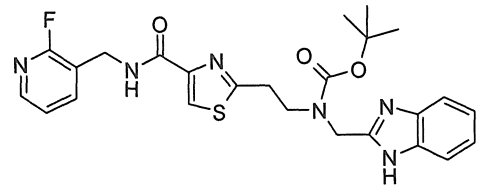
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (71)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol), (3-clo-5-flopyridin-2-yl)metanamin hydroclorua (70 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol), và HATU (135 mg, 0,354 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (157 mg, 76%, 62% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan). Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 545,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-flopyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (72)

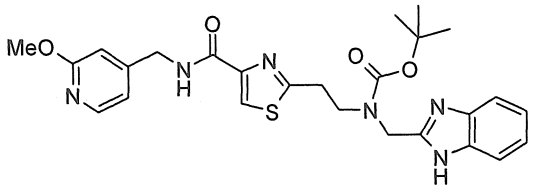


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), 1-(2-flopyridin-3-yl)metanamin (47,01 mg, 0,373

mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,745 mmol) và HATU (141,7 mg, 0,373 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,359 g, định lượng) là chất rắn màu nâu sau khi làm bay hơi dung môi. Hợp chất ở tiêu đề được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 511,10 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (73)

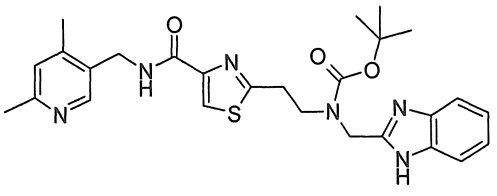


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), 1-(2-metoxypyridin-4-yl)metanamin (49 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,708 mmol) và HATU (135 mg, 0,354 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (104 mg, 81%, 96% tinh khiết) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 30-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,07 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 523,3 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (74)

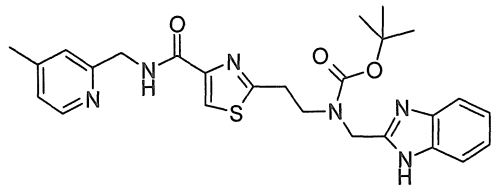


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), (4,6-dimetylpyridin-3-yl)metanamin dihydroclorua (B1)

(93 mg, 0,354 mmol, 80% tinh khiết), DIPEA (0,206 ml, 1,18 mmol) và HATU (135 mg, 0,354 mmol) trong DMF (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (77 mg, 63 %) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 521,05 $[M+H]^+$

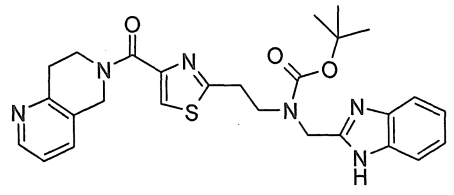
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (75)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), (4,6-dimetylpyridin-3-yl)metanamin dihydroclorua (93 mg, 0,354 mmol), DIPEA (0,123 ml, 0,708 mmol) và HATU (135 mg, 0,354 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 72%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan sau đó bằng 0-20% MeOH/EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,10 $[M+H]^+$

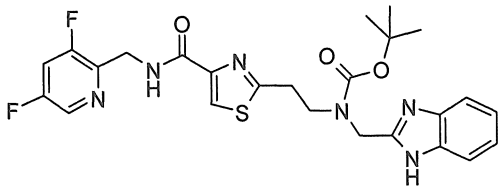
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-cacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (76)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin dihydroclorua (62 mg, 0,298 mmol), DIPEA (0,173 ml, 0,994 mmol) và HATU (151 mg, 0,398 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 72%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 519,15 $[M+H]^+$

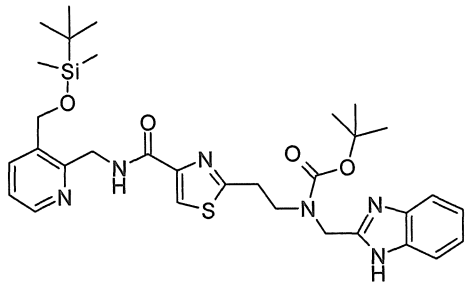
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl] carbamoyl} -1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (77)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (100 mg, 0,236 mmol, 95% tinh khiết), (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (65 mg, 0,298 mmol), DIPEA (0,173 ml, 0,994 mmol) và HATU (151 mg, 0,398 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (112 mg, định lượng) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 529,10 $[M+H]^+$

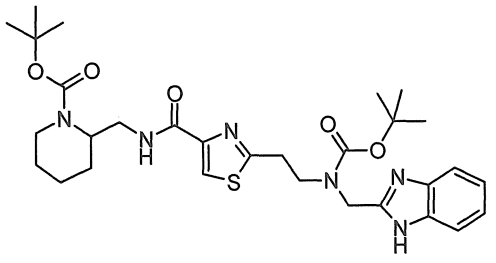
Tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl} pyridin-2-yl) metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (78)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (15,94 mg, 0,04 mmol), (3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)metanamin (C3) (10 mg, 0,04 mmol), DIPEA (0,03 ml, 0,16 mmol) và HATU (30,13 mg, 0,08 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (17,5 mg, 34%, 30% tinh khiết) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 637,15 $[M+H]^+$

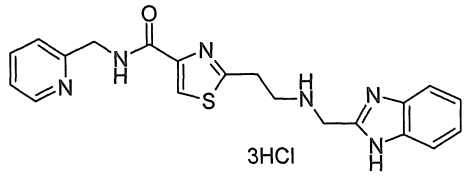
Tert-butyl 2-{[(2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-yl)formamido]metyl}piperidin-1-carboxylat (79)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (200 mg, 0,5 mmol), tert-butyl 2-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat (149 mg, 0,7 mmol), TEA (66,16 µl, 0,5 mmol) và HATU (280 mg, 0,75 mmol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (50 mg, 17%) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/heptan) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 599,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 12)



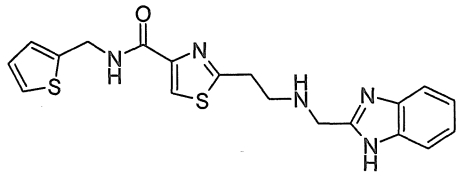
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (11 ml) và tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (9) (2,2 g, 4,47 mmol) trong dioxan (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (muối HCl) (1,7 g, 76%) là chất rắn màu vàng sau khi nghiền từ Et_2O (2 x 30 ml) sau đó bằng DCM (2 x 20 ml) và Et_2O (2 x 30 ml).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,39 (s, 1H), 9,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 - 8,75 (m, 1H), 8,44 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 - 7,84 (m,

2H), 7,76 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 7,44 (dq, J = 6,5, 3,4 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,66 (dt, J = 38,8, 7,1 Hz, 4H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 493,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(thiophen-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 16)

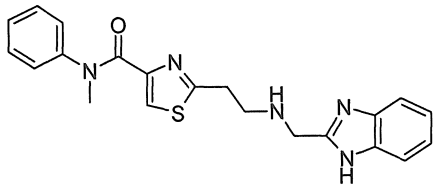


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(thiophen-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (12) (180 mg, 0,362 mmol) và 50% TFA trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (51 mg, 34%, 98% tinh khiết) là dầu màu trắng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 8,05 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,19 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,0, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,27 – 3,07 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 398,5 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-metyl-N-phenyl-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 19)

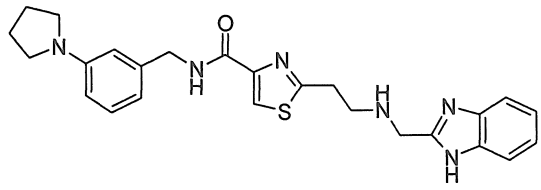


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[metyl(phenyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (15) (110,12 mg, 0,224 mmol) và 50% TFA trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (40 mg, 45%, 85% tinh khiết) là dầu màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH trong DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 7,69 (bs, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 5H), 7,10 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,60 - 3,43 (m, 3H), 3,18 (bs, 2H), 3,05 (bs, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 392,5 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 21)

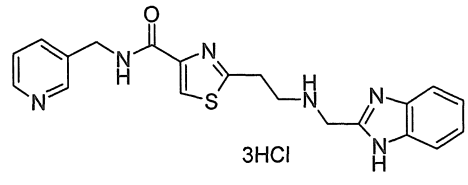


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (16) (100 mg, 0,178 mmol) và 50% TFA trong DCM (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (70 mg, 69%, 82% tinh khiết) là dầu màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-7% MeOH trong DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 7,94 (s, 1H), 7,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, J =7,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,12 - 3,05 (m, 4H), 2,00 – 1,90 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 461,6 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 35)



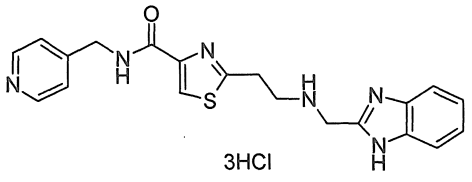
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (22) (184 mg, 0,374 mmol) và HCl 4M trong dioxan (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (80 mg, 53%) là muối tri HCl là chất rắn màu trắng sau khi kết tủa bằng Et_2O.

1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): d[ppm]= 10,28 (bs, 3H), 9,64 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00

(dd, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,48 – 7,34 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 493,3 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridin-4-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 36)

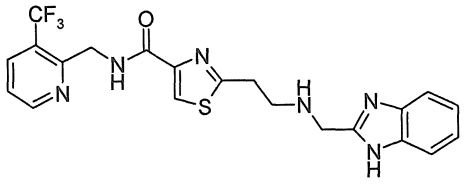


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridin-4-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (23) (145,8 mg, 0,296 mmol) và HCl 4M trong dioxan (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (70 mg, 47%) là muối tri HCl là chất rắn màu trắng sau khi kết tủa bằng Et_2O.

1H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 10,40 (bs, 3H), 9,69 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 493,3 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 37)

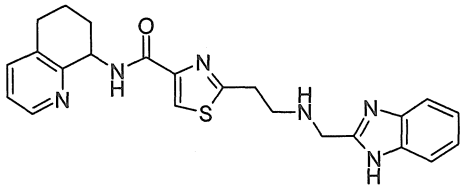


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[3-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (24) (86,33 mg, 0,154 mmol) và HCl 4M trong dioxan (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (25 mg, 35%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-15% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 461,6 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 38)

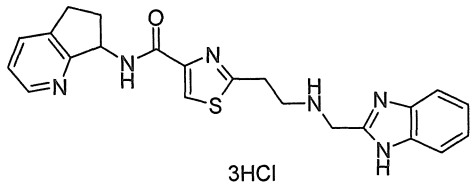


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (25) (82,03 mg, 0,154 mmol) và HCl 4M trong dioxan (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (35 mg, 52%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-15% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 5,22 - 5,12 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 3H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 433,6 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 39)



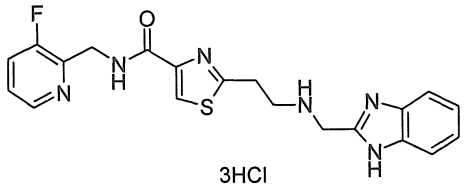
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (6,36 ml) được bổ sung vào tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol 2-yl]etyl}carbamat (26) (1,32 g,

2,55 mmol) trong dioxan (30 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,03 g, 76%) sau khi tinh thể hóa từ DCM/MeOH.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 6,7, 3,3 Hz, 2H), 7,66 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 5,95 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 17,1, 8,7 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,51 (dq, J = 12,9, 9,2 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 419,05 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 40)

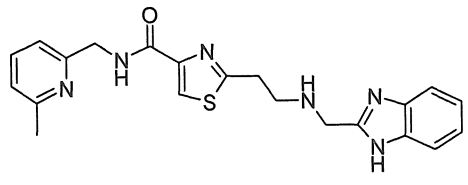


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (16,57 ml, 66,26 mmol) được bổ sung vào tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (27) (4,13 g, 6,63 mmol) trong dioxan (40 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,04 g, 88%) là chất rắn màu trắng sau khi kết tủa từ Et_2O (100 ml).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 411,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(6-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 42)

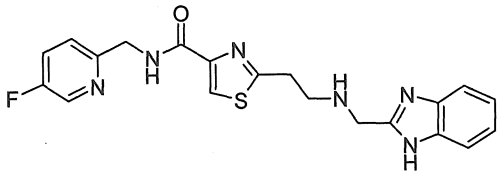


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (29) (79,5 mg, 0,157 mmol) và HCl 4M trong dioxan (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (25,5 mg, 36%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-15% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,09 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 405,5 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(5-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 43)

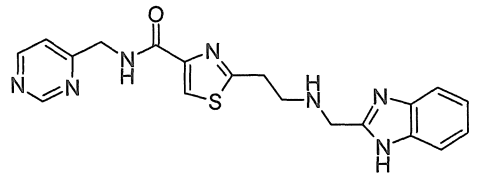


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (30) (80,2 mg, 0,157 mmol) và HCl 4M trong dioxan (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất ở tiêu đề (12,5 mg, 17%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-15% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 411,5 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyrimidin-4-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 44)

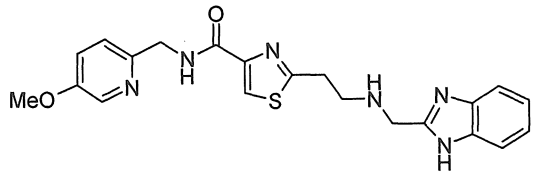


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyrimidin-4-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (31) (75 mg, 0,152 mmol) và HCl 4M trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (22 mg, 37%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 8% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 9,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t,J = 6,5 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 394,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 45)

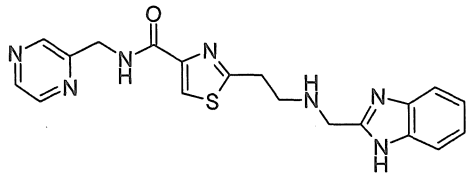


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-metoxypyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (32) (80 mg, 0,153 mmol) và HCl 4M trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (53 mg, 82%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 8% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,17 – 8,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 423,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyrazin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 46)

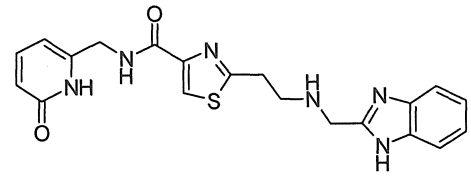


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyrazin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (33) (70 mg, 0,142 mmol) và HCl 4M trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (30 mg, 53,7%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 8% MeOH trong DCM).

1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,63 (s, 1H), 8,56 – 8,51 (m, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp I): [*m/z*]: 394,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 47)



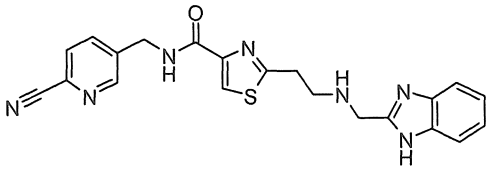
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (34) (70 mg, 0,138 mmol) và HCl 4M trong dioxan HCl (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (30 mg, 53%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 8% MeOH trong DCM).

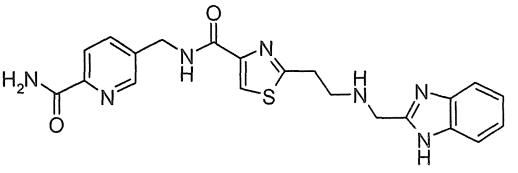
1H-NMR (MeOD, 400 MHz): d[ppm]= 8,12 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp J): [*m/z*]: 409,4 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(6-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 56) và 5-{[(2-{2-[(1H-1,3-

Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-yl)formamido]metyl}pyridin-2-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 54)





Theo cách tương tự với quy trình chung 2, hỗn hợp chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-carbamoylpyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (35) và tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-xyanopyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (36) (80 mg, 0,155 mmol) và HCl 4M trong dioxan (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hai sản phẩm. Formamit (Hợp chất ví dụ số 54) (16 mg, 23%) được phân tách sắc ký cột nhanh sau đó (rửa giải bằng gradien DCM/MeOH, 9:1). Nitril thô (Hợp chất ví dụ số 56) cũng được phân tách và còn được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra sản phẩm yêu cầu là chất rắn màu nâu (24 mg, 37%).

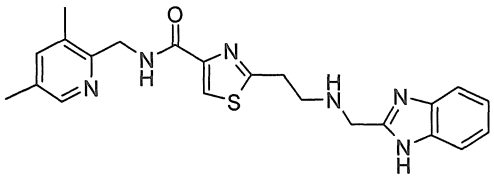
Formamit: 1H-NMR (Metanol-d4, 400 MHz): d[ppm]= 8,49 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 7,46 –7,34 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp I): [*m/z*]: 436,5 $[M+H]^+$

Nitril: 1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 9,08 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 29,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,18 - 3,15 (m, 2H), 2,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp I): [*m/z*]: 418,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3,5-dimetylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 57)

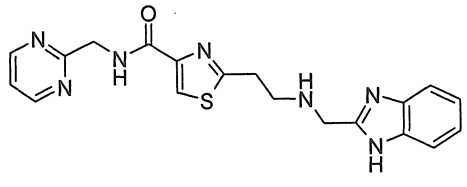


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3,5-dimetylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (37) (198 mg, 0,36 mmol) và HCl 12M (0,307 ml, 8,42 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 21 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 59%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp B): [m/z]: 421,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 61)

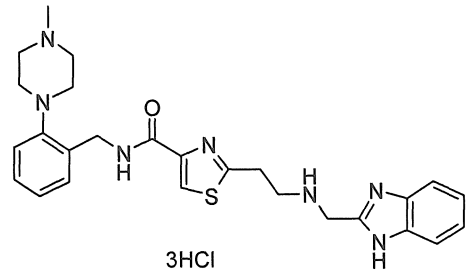


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl](2-{4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)amino}metyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (38) (86 mg, 0,145 mmol) và HCl 12M (0,282 ml, 3,378 mmol) trong MeOH (2 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (24 mg, 42%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 100% DCM, 90% DCM: 10% MeOH và 90% DCM : 10% metanolic amoniac) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 10,2, 5,4 Hz, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, J = 36,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 394,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 68)

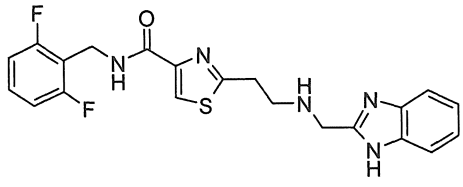


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (39) (13,4 mg, 0,02 mmol) trong dioxan (0,5 ml) và HCl 4M trong dioxan (55,1 µl) ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (11,5 mg, 85%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền bằng DCM.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,28 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,69 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 4H), 3,49 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,27 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 490,3 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2,6-diflophenyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 69)

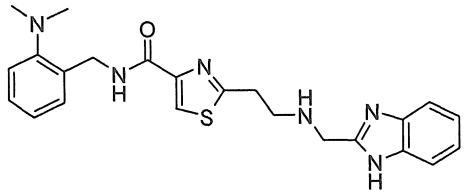


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2,6-diflophenyl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (40) (90 mg, 0,17 mmol) trong dioxan (2 ml) và HCl 4M trong dioxan (427 µl) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 20,6%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,06 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,34 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 428,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(dimetylamino)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 70)

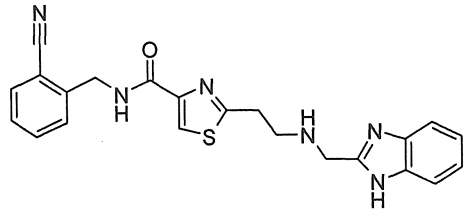


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(dimetylamino)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (41) (73 mg, 0,14 mmol) trong dioxan (2 ml) và HCl 4M trong dioxan (341 µl) ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8,7 mg, 14%) sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 5H), 7,02 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 435,3 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-xyanophenyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 71)

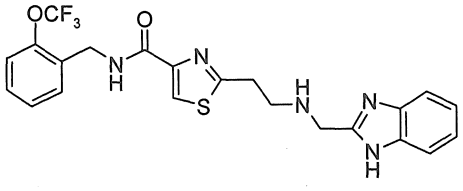


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-xyanophenyl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (42) (54 mg, 0,1 mmol) trong dioxan (2 ml) và HCl 4M trong dioxan (261 µl) ở nhiệt

độ 50°C trong 12 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8 mg, 18%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,11 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(triflometoxy)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 72)

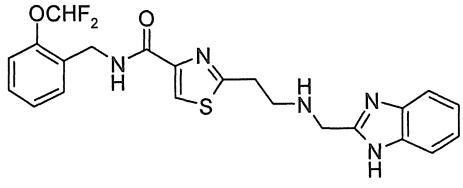


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(triflometoxy)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (43) (110 mg, 0,191 mmol), HCl 12M (0,317 ml, 4,458 mmol) trong MeOH (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (41 mg, 45%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (d, J = 31,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 4H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 476,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(diflometoxy)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 74)



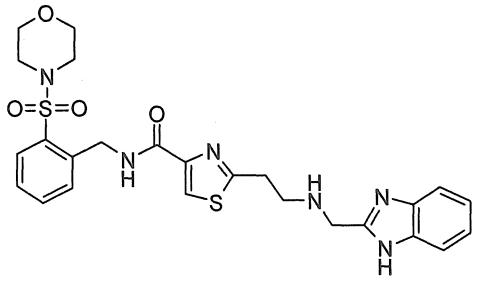
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(diflometoxy)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat thô (45) (470 mg), HCl 12M (5ml) trong MeOH (5ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (56 mg, 35%) là chất rắn màu vàng nhạt

sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH/DCM) sau đó bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,79 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,06 (m, 5H), 4,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 458,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl] metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 75)

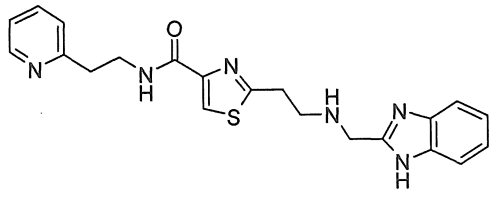


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(morpholin-4-sulfonyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat thô (46) (440 mg), HCl 12M (5 ml) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (67 mg, 42%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH/DCM) sau đó bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 8,88 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 11,8, 7,7 Hz, 4H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 4,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 4H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 4H), 2,99 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 541,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[2-(pyridin-2-yl)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 76)

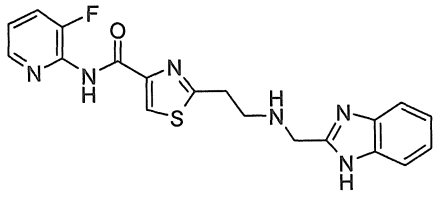


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, dioxan (2 ml) được bổ sung vào tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[2-(pyridin-2-yl)etyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (47) (52 mg, 0,103 mmol) và HCl 4M trong dioxan (257 µl, 1,03mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (11 mg, 26%) là chất rắn màu vàng nâu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,44 (ddd, J = 5,0, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,13 - 3,05 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 407,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(3-flopyridin-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 77)

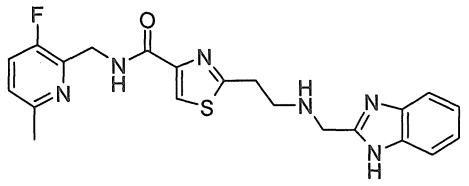


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, dioxan (4 ml) được bổ sung vào tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(3-flopyridin-2-yl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat thô (48) (705 mg) và HCl 4M trong dioxan (1,56 ml, 6,24 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 3,9%) là chất rắn màu vàng nâu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,41 (ddd, J = 8,4, 4,7, 3,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 397,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flo-6-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 79)

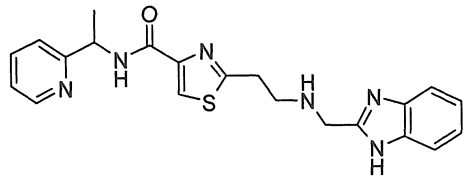


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,36 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-flo-6-metylpyridin-2-yl)metyl] carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (50) (76 mg, 0,14 mmol) trong dioxan (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (24 mg, 39%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,09 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 4,71 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[1-(pyridin-2-yl)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 80)

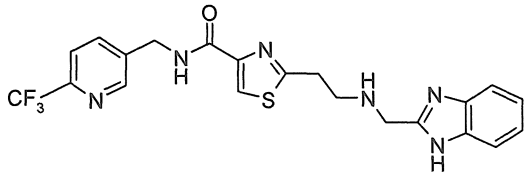


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,39 ml, 1,56 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[1-(pyridin-2-yl)etyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (51) (78 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 23%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 81)

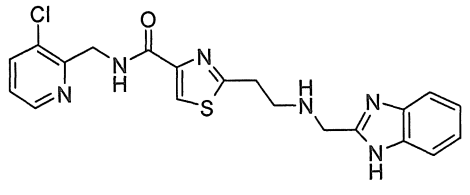


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,41ml, 1,64mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (52) (92 mg, 0,16 mmol) trong dioxan (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (21 mg, 27%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 461,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 82)



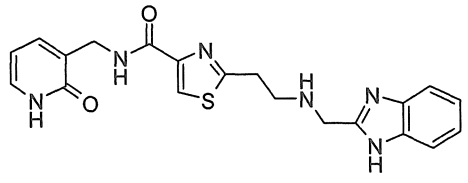
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (53) (161 mg, 0,363 mmol) và HCl 12M (1,6 ml, 19,2 mmol) trong MeOH (1,6 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (72 mg, 54%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,22 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (s,

1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 427,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 83)

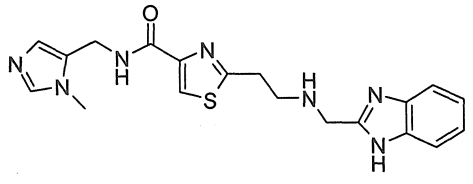


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(tert-butoxy)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat thô (54) (205 mg, 0,36 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (2 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (66 mg, 44%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (br s, 1H), 11,65 (br s, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 6,15 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 409,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 84)

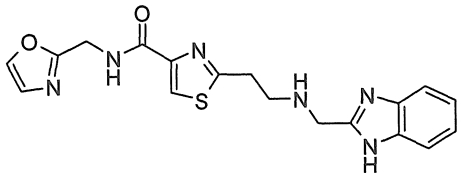


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (55) (148 mg, 0,3 mmol) và HCl 4M trong dioxan (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (58 mg, 49%) là thủy tinh không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 3H), 7,28 - 6,97 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 396,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 85)

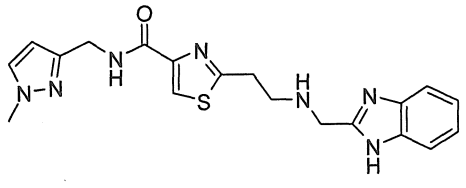


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,49 ml, 1,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (56) (95 mg, 0,196 mmol) trong dioxan (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (13 mg, 17%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,11 (s, 1H), 7,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 383,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 86)



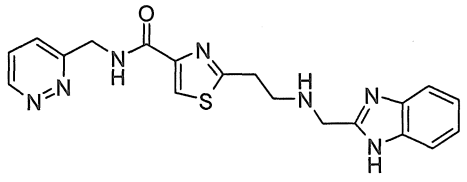
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,27 ml, 1,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (57) (53 mg, 0,11 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, để

tạo ra hợp chất ở tiêu đề (16 mg, 38%) là dầu trong suốt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,08 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 6,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 396,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 87)

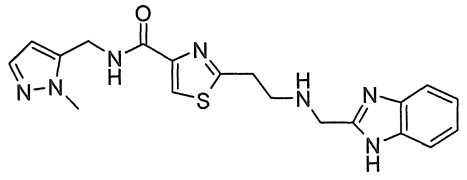


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,51 ml, 2,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (58) (101 mg, 0,2 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 19%) là chất rắn màu vàng nâu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 9,10 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 394,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 88)



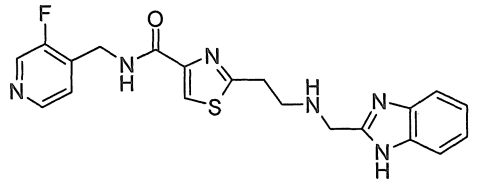
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,26 ml, 1,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat

(59) (51 mg, 0,103 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (12 mg, 30%) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,10 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 396,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 89)

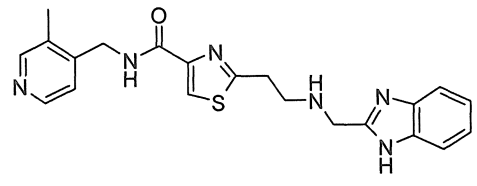


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (60) (137 mg, 0,191 mmol, 71% tinh khiết) và HCl 12M (1,4 ml, 16,8 mmol) trong MeOH (1,4 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (46 mg, 59%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (br s, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 411,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-metylpyridin-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 90)

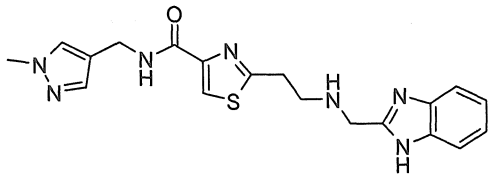


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (1,8 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-metylpyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (61) (363 mg, 0,72 mmol) trong dioxan (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (203 mg, 55%) là chất rắn màu trắng. Chất rắn thu được từ kết tủa từ DCM/MeOH khi bổ sung heptan, sau đó rửa bằng Et_2O.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 7,61 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H) (tín hiệu CH_2 bị che khuất bởi dung môi)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 91)

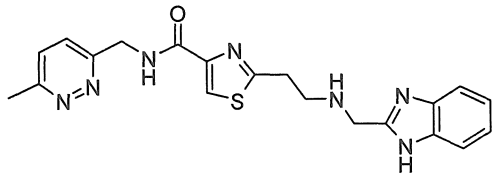


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (62) (125 mg, 0,25 mmol) và HCl 12M (0,49 ml, 5,88 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (42 mg, 42%) là chất rắn màu vàng/màu nâu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 38,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 2H), 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 396,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 93)

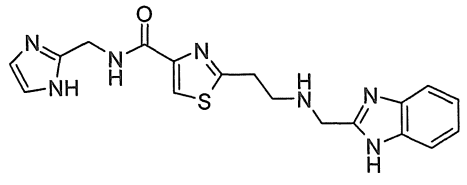


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat thô (63) (99 mg, 0,154 mmol, 79% tinh khiết) và HCl 12M (1ml) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (32 mg, 51%) là chất rắn màu nâu sáng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 9,01 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 408,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 95)

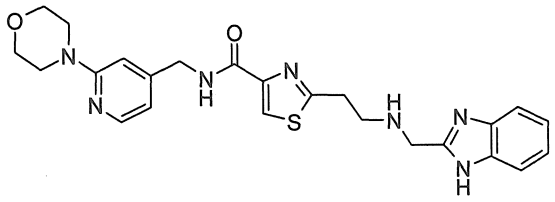


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (1 ml, 4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(2-{4-[(1H-imidazol-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (64) (61 mg, 0,13 mmol) trong dioxan (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (23 mg, 48%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (br s, 2H), 7,13 (dd, J = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 7,00 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 382,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 96)

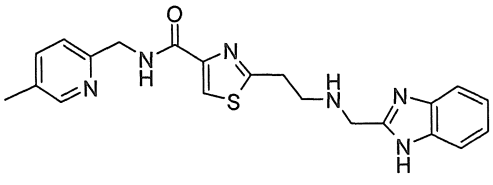


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (1 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]metyl} carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (65) (108 mg, 0,19 mmol) trong dioxan (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (46 mg, 51%) là chất rắn màu cam sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,90 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 2H), 7,14 (dq, J = 7,1, 3,9 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 29,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H) 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 478,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 97)

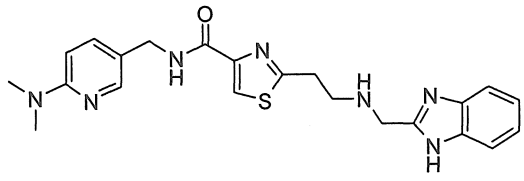


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,24 ml, 0,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(5-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (66) (48 mg, 0,095 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 26%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 407,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 98)

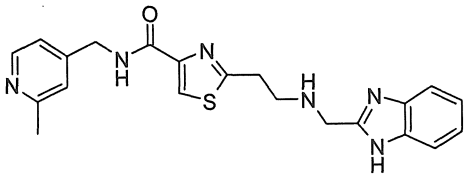


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,17 ml, 0,68 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (67) (36 mg, 0,07 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8 mg, 27%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 436,3 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-metylpyridin-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 99)



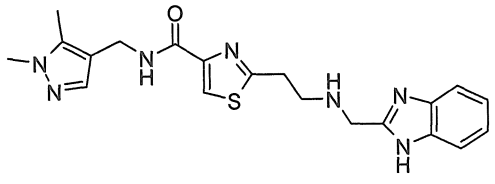
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,18 ml, 0,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-metylpyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (68) (36 mg, 0,07 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ để tạo ra

hợp chất ở tiêu đề (20 mg, 69%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 100)

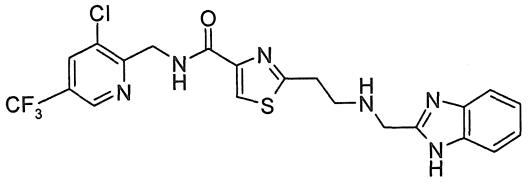


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (0,36 ml, 1,44 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (69) (74 mg, 0,15 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (19 mg, 33%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,05 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 410,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 101)



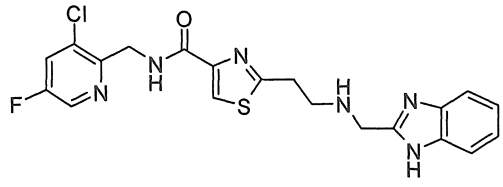
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-{2-[4-({[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]metyl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (70) (216 mg, 0,163 mmol, 45% tinh khiết) và HCl 12M (2,1 ml)

trong MeOH (2,1 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (67 mg, 80%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,91 - 8,86 (m, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 495,0 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 102)

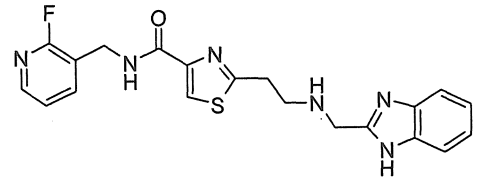


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-clo-5-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (71) (157 mg, 76%, 62% tinh khiết) và HCl 12M (1,6 ml) trong MeOH (1,6 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (50 mg, 62%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 445,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-flopyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 103)



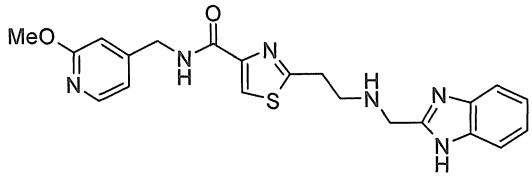
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-flopyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-

yl)etyl]carbamat (72) (127 mg, 0,249 mmol) và HCl 4M trong dioxan (0,622 ml, 2,487 mmol) trong dioxan (4,4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (26 mg, 25%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,94 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,08 (m, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (br m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp F): [*m/z*]: 411,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 104)

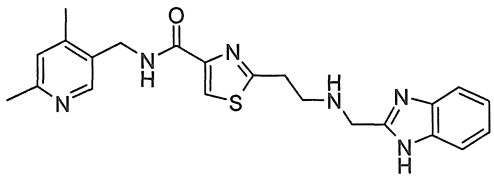


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (73) (104 mg, 0,199 mmol, 96% tinh khiết) và HCl 12M (1 ml) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (35 mg, 42%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,95 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 5,3, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 423,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 105)

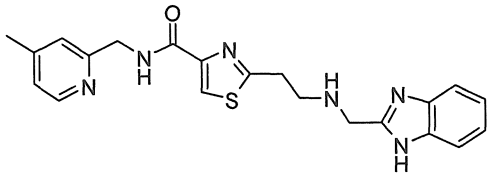


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (74) (0,077 g, 0,148 mmol) và HCl 12M (0,287 ml, 3,449 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 45°C trong 20 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (25 mg, 40%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,56 - 7,37 (br m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,16 (t, J = 6,5 Hz, 5H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 421,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(4-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 106)

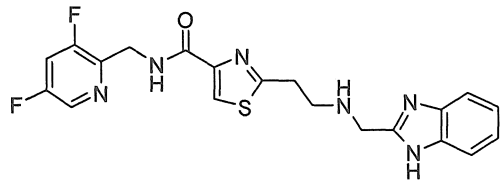


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(4-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (75) (90 mg, 0,178 mmol) và HCl 12M (0,345 ml, 4,143 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 45°C trong 20 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (21 mg, 29%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 3H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 108)

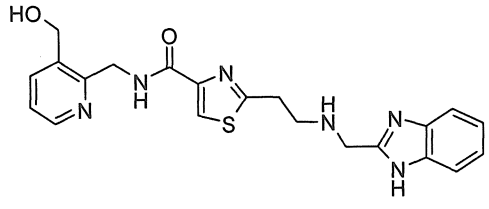


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (77) (112 mg, 0,21 mmol) và HCl 4M trong dioxan (0,53 ml, 2,119 mmol) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (36,7 mg, 40%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính.

1H-NMR (Metanol-d_4, 500 MHz): d[ppm]= 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 429,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 110)



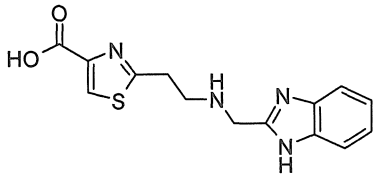
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (3,28 ml, 13,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (78) (191,5 mg, 0,09 mmol, 30% tinh khiết) trong dioxan (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8,9 mg, 23,5%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,21 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (br m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 5,41 (br s, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 422,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 2 ở trên:

Axit 2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (80)

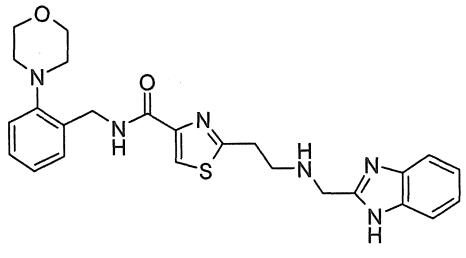


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, LiOH (0,142 g, 5,92 mmol) và tert-butyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[4-(metoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl})amino}metyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (7) (1,12 g) trong THF/nước (50 ml/10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH ~1-2 sử dụng dung dịch $KHSO_4$ bão hòa và sau đó được cô trong chân không. Phần thô còn lại được nghiền nhỏ với DCM/IPA sau đó bằng MeOH/EtOAc để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,2 g, 50% tinh khiết) là chất rắn dạng kem.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,39 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 303,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{[2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 63)



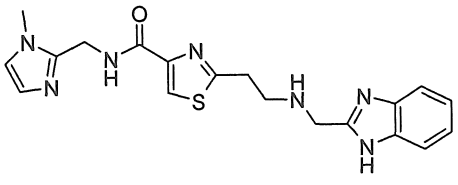
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (80) (200 mg, 0,66 mmol, 50% tinh khiết), 1-[2-(morpholin-4-yl)phenyl]metanamin (127 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,35 ml, 1,98 mmol) và HATU (377 mg, 0,99 mmol) trong DMF (5ml) để tạo ra hợp chất ở

tiêu đề (37 mg, 12%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,06 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,88 - 3,80 (m, 4H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 477,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 64)

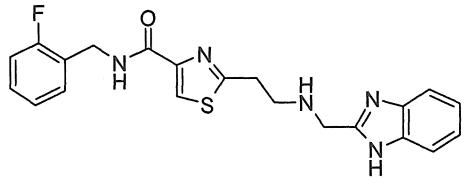


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (80) (200 mg, 0,33 mmol, 50% tinh khiết), 1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metanamin (36 mg, 0,33 mmol), DIPEA (230 µl, 1,32 mmol) và HATU (189 mg, 0,496 mmol) trong DCM (5 ml) và DMF (1 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 12%) sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,09 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 396,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(2-flophenyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 65)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (80) (200 mg, 0,53 mmol, 50% tinh

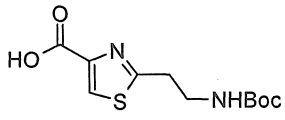
khiết), 1-(2-flophenyl)metanamin (66 mg, 0,53 mmol), DIPEA (369 µl, 2,12 mmol) và HATU (302 mg, 0,79 mmol) trong DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (13 mg, 6%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,09 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 410,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 4 ở trên:

Axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87)



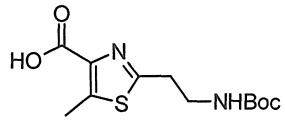
Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1) (8 g, 26,63 mmol) và LiOH (1,91 g, 79,90 mmol) trong THF/nước (200 ml/70 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10,16 g, 99,7%) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,32 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H trùng với dung môi), 3,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)

1H-NMR (Metanol-d4, 500MHz): d[ppm]= 8,24 (s, 1H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 294,9 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic (88)

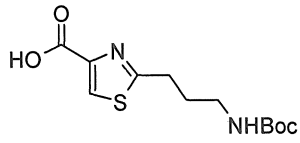


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylat (3) (769 mg, 2,56 mmol) và LiOH (310 mg, 13 mmol) trong THF/nước (20 ml/20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (681 mg, 88%) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 12,76 (s, 1H), 6,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,05 $[M+H]^+$

Axit 2-(3-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (89)

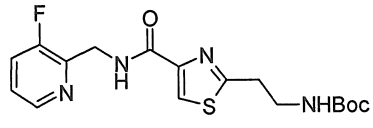


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (4) (726 mg, 2,31 mmol) và LiOH (166 mg, 6,93 mmol) trong THF (12 ml) và nước (4 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (791 mg) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,13 (s, 1H), 6,91 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 4H), 1,83 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 285 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (90)

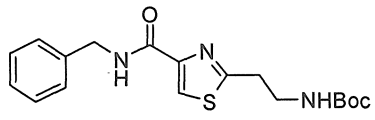


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (8,03 g, 40,35 mmol), axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (10,2 g, 26,9 mmol), DIPEA (28,1 ml, 161,4 mmol) và HATU (12,3 g, 32,3 mmol) trong THF (300 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (13,27 g) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H, overlapping with NMR dung môi), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 381 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-{2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (91)

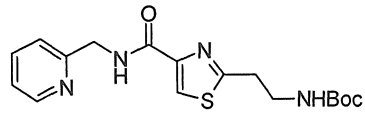


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (4,09 g, 15,0 mmol), benzylamin (1,8 ml, 16,5 mmol), DIPEA (7,9 ml, 45,1 mmol) và HATU (8,570 g, 22,5 mmol) trong DCM (205 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,38 g, 56%, 90% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,03 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 384 $[M+Na]^+$

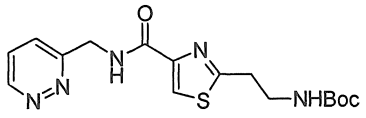
Tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (92)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (0,500 g, 1,836 mmol), 1-(pyridin-2-yl)metanamin (0,199 g, 1,836 mmol), HATU (1,047 g, 2,754 mmol) và DIPEA (0,959 ml, 5,508 mmol) trong DCM (25 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,905 g, định lượng) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (sử dụng gradien 20% heptan :80% etyl axetat đến 100% etyl axetat).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 363,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (93)

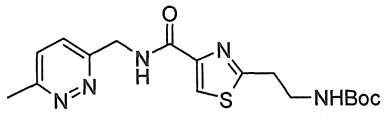


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (0,7 g, 2,57 mmol), pyridazin-3-ylmetanamin (0,42 g, 3,86 mmol), DIPEA (2,24 ml, 12,85 mmol) và HATU (1,47 g, 3,86 mmol) trong DMF (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,919 g, 98%) là dầu màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH-DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 9,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,41 - 8,32 (br m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (br m, 1H), 7,77 - 7,69 (br m, 1H), 5,01 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,96 (br s, 1H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 364,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (94)

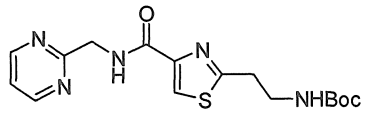


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (1,3 g, 4,15 mmol), (6-metylpyridazin-3-yl)metanamin hydroclorua (0,8 g, 5,01 mmol), DIPEA (2,89 ml, 16,61 mmol) và HATU (1,90 g, 5,01 mmol) trong THF (35 ml) và DMF (5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,878 g, 45%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-15 % MeOH/EtOAc) sau đó bằng sắc ký cột nhanh thứ hai (kp-NH, rửa giải bằng gradien 70-100 % EtOAc/heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-{4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (95)

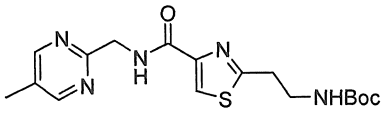


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (0,7 g, 2,57 mmol), pyrimidin-2-ylmetanamin (0,42 g, 3,86 mmol), DIPEA (2,24 ml, 12,85 mmol) và HATU (1,47 g, 3,86 mmol) trong DMF (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,545 g, 58%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH/DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (app t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 364,05 $[M+H]^+$

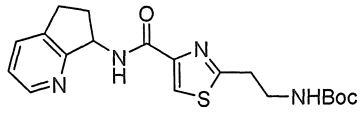
Tert-butyl N-[2-(4-{[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (96)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (500 mg, 1,6 mmol, 87% tinh khiết), (5-metylpyrimidin-2-yl)metanamin (295 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,39 ml, 7,99 mmol) và HATU (911 mg, 2,4 mmol) trong THF (15 ml) và DMF (3 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (600 mg, 85%, 85% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 0-80% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,10 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-{2-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (97)

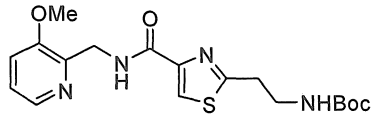


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (1,2 g, 4,41 mmol),

5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-amin hydroclorua (1,13 g, 6,61 mmol), DIPEA (2,3 ml, 13,22 mmol) và HATU (2,51 g, 6,61 mmol) trong DMF (24 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,53 g, 85%) là bột màu hồng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 389,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (98)

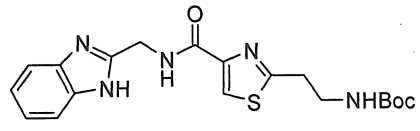


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (250 mg, 0,918 mmol), (3-metoxypyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (213 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,80 ml, 4,59 mmol) và HATU (524 mg, 1,38 mmol) trong DCM (15 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (417 mg) là dầu màu vàng sau khi sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 30-100% EtOAc/heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,68 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,76 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 393,40 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (99)

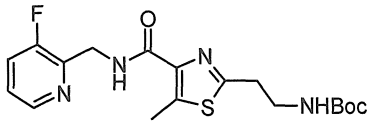


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (87) (250 mg, 0,918 mmol), 1-(1H-benzimidazol-2-yl)metanamin (149 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,48 ml, 2,75 mmol) và HATU (524 mg, 1,38 mmol) trong DCM (15 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu

đề (0,709 mg, định lượng, 81% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 402 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (100)

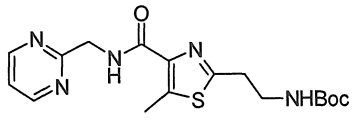


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic (88) (680 mg, 2,37 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (615 mg, 3,09 mmol), TEA (1,16 ml, 8,0 mmol) và HATU (1350 mg, 3,56 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (824 mg, 85%) là dầu màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,45 (m, 2H), 7,42 (ddd, J = 9,4, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 395,15 $[M+H]^+$

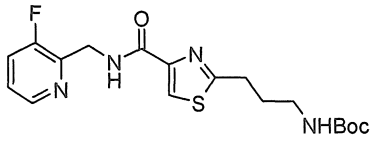
Tert-butyl N-(2-{5-metyl-4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (101)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxylic (88) (0,315 g, 0,912 mmol), 1-(pyrimidin-2-yl)metanamin (0,119 g, 1,094 mmol), THF (7 ml), DMF (1 ml), DIPEA (0,318 ml, 1,824 mmol) và HATU (0,416 g, 1,094 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,134 g, 27 %) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (với gradien 30-100 % EtOAc trong heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,10 $[M+H]^+$

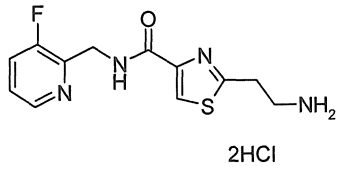
Tert-butyl N-[3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)propyl]carbamat (102)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (89) (661 mg, 2,31 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (689 mg, 3,46 mmol), DIPEA (2,41 ml, 13,85 mmol) và HATU (1053 mg, 2,77 mmol) trong DMF (4 ml) và THF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (914 mg, 93%, 93% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc/heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 395,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103)

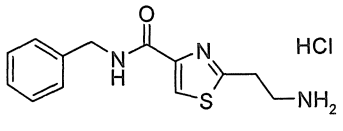


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (35,3 ml) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (90) (13,3 g, 28,25 mmol) trong MeOH (250 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (12,8 g) là chất rắn màu trắng nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,98 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,72 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 280,9 $[M+H]^+$

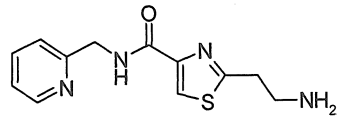
2-(2-Aminoetyl)-N-benzyl-1,3-thiazol-4-carboxamit hydroclorua (104)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (2,5 ml) và tert-butyl N-{2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (91) (456 mg, 1,29 mmol) trong MeOH (4,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (336 mg, 100%) là chất rắn màu be. Sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 261,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (105)

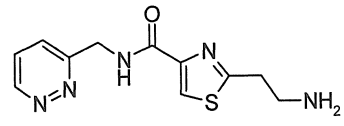


2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (92) (0,905 g, 2,50 mmol), HCl 12M (4,852 ml, 58,23 mmol) trong MeOH (9 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,840 g, định lượng) là chất rắn màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 262,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (106)



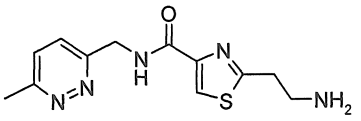
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(2-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (93) (0,919 g, 2,53 mmol) và HCl 12M (4,22 ml) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,840 g, 97%) là gốc màu nâu.

1H-NMR (Đơteri oxit, 500 MHz): d[ppm]= 9,17 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 263,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (107)



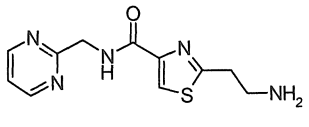
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (94) (878 mg, 1,86 mmol) và HCl 12M (3,10 ml) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (764 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 4H), 2,91 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 277,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (108)



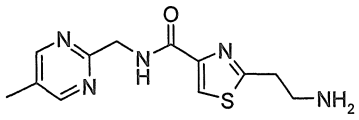
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(2-{4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (95) (0,545 g, 1,499 mmol) và HCl 12M (4,22 ml) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,530 g, định lượng) là bọt màu vàng nhạt.

1H-NMR (Đơteri oxit, 500 MHz): d[ppm]= 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,47 (app t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 263,95 $[M+H]^+$ là bazơ tự do (METCR1673 Generic 2 phút)

2-(2-Aminoetyl)-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (109)

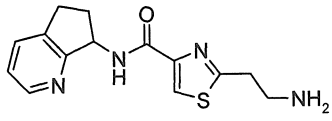


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (96) (600 mg, 1,59 mmol) và HCl 12M (2,65 ml) trong MeOH (10ml) tạo ra hợp chất bazơ tự do ở tiêu đề (283 mg, 44%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% amoniac 7 M trong MeOH/DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,77 – 8,70 (m, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 4,64 (d, J = 4,0 Hz,, 2H), 3,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 278,2 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (110)

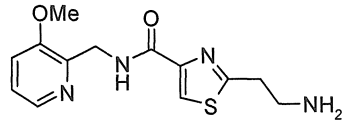


2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (14,45 ml, 57,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa tert-butyl N-{2-[4-({5H, 6H, 7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}carbamat (97) (1,53 g, 3,94 mmol) trong MeOH (5 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hợp chất ở tiêu đề (1,32 g, 93%) được phân tách bằng cách lọc sau khi kết tủa từ Et_2O (5 ml).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 289,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (111)



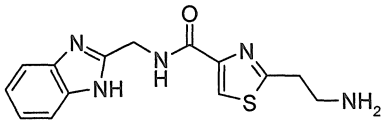
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (2,5 ml) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat thô (98)

(417 mg) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (125 mg) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH/DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 8,59 (s, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 292,95 [M+H]

2-(2-Aminoetyl)-N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (112)

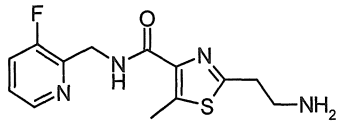


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (2,5 ml) và tert-butyl N-(2-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat thô (99) (709 mg, 1,43 mmol, 81% tinh khiết) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (111 mg, 25%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (113)



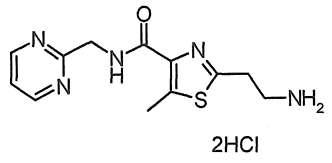
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (100) (823 mg, 2,09 mmol) và HCl 12M (3 ml) trong MeOH (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (794 mg, định lượng) là chất rắn màu vàng nâu.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 3H), 7,73 (ddd, J = 9,9, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,32 - 3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 295,05 $[M+H]^+$

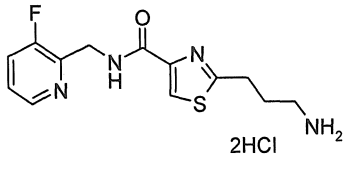
2-(2-Aminoetyl)-5-metyl-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (114)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(2-{5-metyl-4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (101) (0,482 g, 0,795 mmol), MeOH (6 ml) và HCl 12M (1,325 ml, 15 ,90 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,420 g, 99 %) là chất rắn màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 277,95 $[M+H]^+$

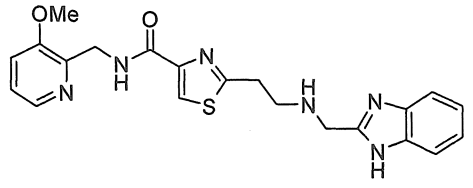
2-(3-Aminopropyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (115)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 4M trong dioxan (2,89 ml, 11,55 mol) và tert-butyl N-[3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)propyl]carbamat (102) (0,91 g, 2,31 mmol) trong dioxan (6 ml) và MeOH (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,13 g, 85%, 64% tinh khiết) là dầu màu cam nhạt. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 295,00 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 59)

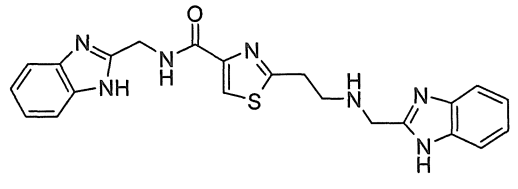


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (111) (90 mg, 0,308 mmol) và 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (49 mg, 0,339 mmol) trong DCE (9 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (91 mg, 0,431 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (50 mg, 38%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 423,2 $[M+H]^+$

N-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)-2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 60)



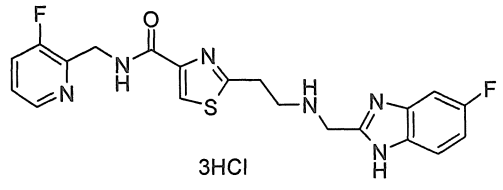
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (112) (111 mg, 0,368 mmol) và 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (59 mg, 0,405 mmol) trong DCE (12 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (109 mg, 0,516 mmol) tạo ra hợp chất ở

tiêu đề (15 mg, 9%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,23 (s, 2H), 8,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,13 (tt, J = 7,0, 3,5 Hz, 4H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 430,3 $[M-H]^+$

2-(2-{[(6-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 114)

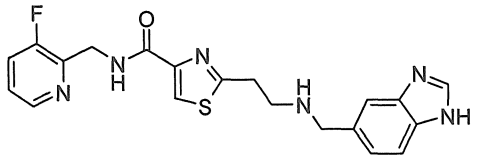


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (200 mg, 0,49 mmol), 6-flo-1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (89 mg, 0,539 mmol) và DIPEA (0,342 ml, 1,961 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (28 mg, 0,735 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (83 mg, bazơ tự do) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản. Bazơ tự do và HCl 12M (1 ml) trong MeOH (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (111 mg, 42%) sau khi dung môi bay hơi trong chân không.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 429,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-5-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 139)

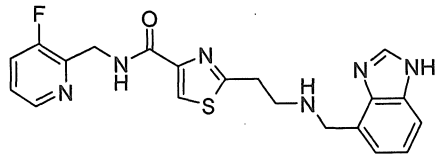


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (400 mg, 0,64 mmol, 56% tinh khiết), 1H-1,3-benzodiazol-5-carbaldehyt (112 mg, 0,77 mmol) và DIPEA (0,56 ml, 3,19 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bằng cách bổ sung $NaBH_4$ (36 mg, 0,96 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (207 mg, 75,9%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,31 - 8,29 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 411,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-4-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 140)

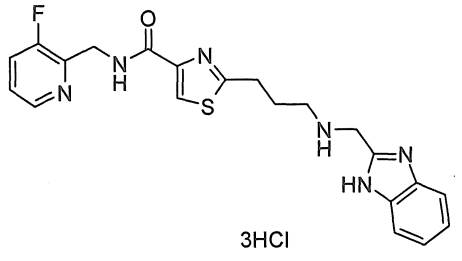


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (400 mg, 0,64 mmol, 56,3% tinh khiết), 1H-1,3-benzodiazol-4-carbaldehyt (112 mg, 0,77 mmol) và DIPEA (0,56 ml, 3,19 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bằng cách bổ sung $NaBH_4$ (36 mg, 0,96 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (255 mg, 96,4%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,41 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 411,2 $[M+H]^+$

2-{3-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]propyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 134)



Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(3-aminopropyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (115) (150 mg, 0,261 mmol, 64% tinh khiết), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (46 mg, 0,314 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,05 mmol) trong MeOH (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (15 mg, 0,39 mmol) tạo ra hợp chất bazơ tự do (53 mg, 48%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,65 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H)

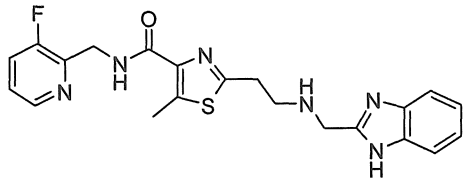
HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

Bazơ tự do (35 mg, 0,082 mmol) và HCl 12M (20 µL, 0,247 mmol) được khuấy trong MeOH (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (44 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng sau khi dung môi được loại bỏ trong chân không.

1H-NMR (D_2O, 500 MHz): d[ppm]= 8,50 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 3H), 7,66 (dt, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,85 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 164)

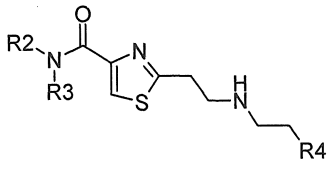


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (113) (274 mg, 0,75 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (109 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,45 ml, 2,61 mmol) và $MgSO_4$ khan (200 mg) trong MeOH (10 ml) và DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (60 mg,1,48 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (140 mg, 44%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 9,9, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,13 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

Quy trình chung 7: 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 94)

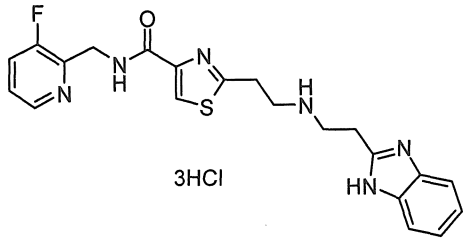


2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (2,0 g, 3,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (1,12 g, 5,15 mmol) và DIPEA (10,6 ml, 59,45 mmol) trong DMF (60 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 6 ngày (phản ứng được giám sát bằng LCMS). Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần còn lại được trung hòa bằng cách sử dụng $NaHCO_3$ bão hòa (aq). Lớp nước được chiết bằng cách sử dụng 4:1 $CHCl_3$ / IPA (4 x 100 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần thô còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 60-100% EtOAc / heptan sau đó bằng 0-20% MeOH / EtOAc) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo trung tính (gradien rửa giải 0-60% MeCN / nước) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,173 g, 10%) là dầu màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 94 – Muối HCl)



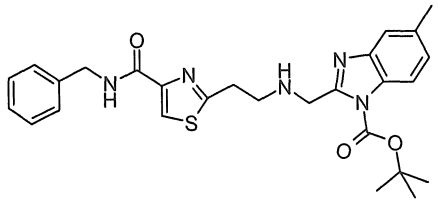
HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,38 ml, 9,82 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 94) (1,30 g, 2,98 mmol) trong MeOH (15 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm

bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,16 g, 70%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl 2-[({2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}amino)metyl]-5-metyl-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (116)

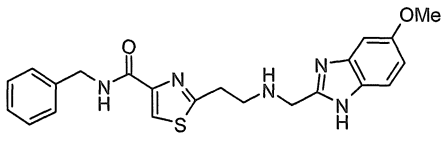
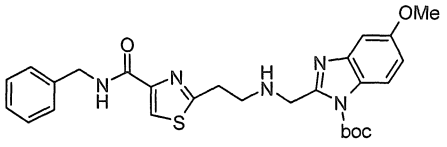


Dung dịch chứa 2-(2-aminoetyl)-N-benzyl-1,3-thiazol-4-carboxamit (104) (186 mg, 0,71 mmol) trong DMF (5 ml) được bổ sung DIPEA (0,138 ml, 1 mmol), sau đó bổ sung tert-butyl 2-(clometyl)-5-metyl-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (F) (200 mg, 0,71 mmol) và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Khi hoàn thành (LCMS) hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng DCM / MeOH, 95:5) là dầu màu vàng (85 mg, 24%).

1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d[ppm]= 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 24,4, 4,2 Hz, 6H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz,1H), 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,36 (s, 9H),

HPLCMS (Phương pháp I): [*m/z*]: 506,6 $[M+H]^+$

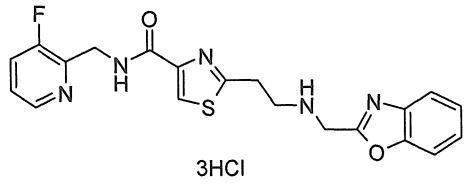
Tert-butyl 2-[({2-[4-(benzylcarbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}amino)metyl]-5-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (117) và N-benzyl-2-(2-{[(5-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (118)

Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-benzyl-1,3-thiazol-4-carboxamit (104) (0,4 g, 2 mmol), tert-butyl 2-(clometyl)-5-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (F) (0,45 g, 2 mmol), DIPEA (0,4 g, 3 mmol) và NaI (0,23 g, 2 mmol) trong MeCN (30 ml) dưới argon ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ, tạo ra hỗn hợp chứa chất rắn đỏ, (sản phẩm khử bảo vệ boc, 350 mg, 27%) và sản phẩm mong đợi là chất rắn màu trắng (133 mg, 21%) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien DCM / MeOH 5-7%).

HPLCMS (Phương pháp I): [*m/z*]: 522,6 $[M+H]^+$ và 422,6 $[M+H]^+$

2-{2-[(1,3-Benzoxazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 115)

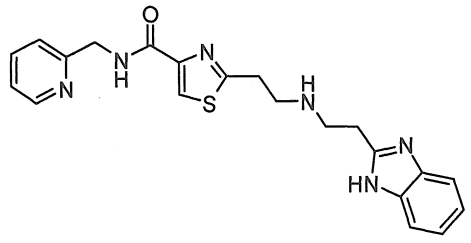


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (300 mg, 0,735 mmol), 2-(clometyl)-1,3-benzoxazol (160 mg, 0,956 mmol), DIPEA (1,922 ml, 11,03 mmol) và DMF (15 ml) ở nhiệt độ 30°C trong 24 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (102 mg, 34%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 4,77 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 412,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 58)

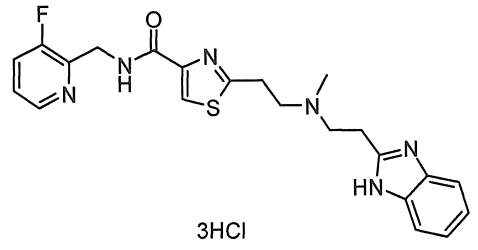


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (105) (240 mg, 0,72 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol (259 mg, 1,43 mmol) và DIPEA (2,17 ml, 12,53 mmol) trong DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (64 mg, 22%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM sau đó bằng amoniac 0,8 M trong MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,90 – 2,96 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl](metyl)amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 112)



3HCl

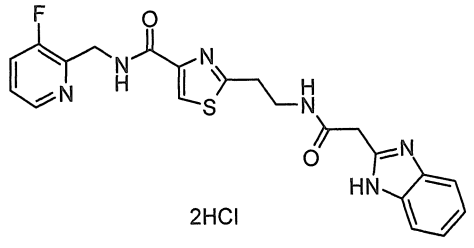
2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 94) (114 mg, 0,205 mmol),

Et_3N (0,143 ml, 1,025 mmol) và DMF (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MeI (0,059 ml, 0,949 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 140 giờ. Nước (10 ml) được bổ sung và dung môi được làm giảm trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra bazơ tự do (18 mg). MeOH (2 ml) và HCl 4M trong dioxan (0,05 ml, 0,205 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (24 mg, 21%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 - 8,39 (br m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 - 7,84 (br m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 4,84 (s, 2H, bị che khuất bởi H_2O peak), 3,99 - 3,84 (m, 6H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 439,1 $[M+H]^+$

2-{2-[2-(1H-1, 3-Benzodiazol-2-yl)acetamido]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 113)



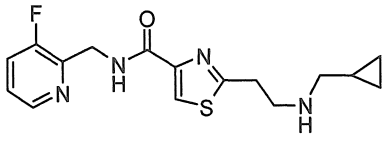
Theo cách tương tự đối với quy trình chung 6, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (150 mg, 0,368 mmol), axit 2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)axetic (114 mg, 0,552 mmol), DIPEA (0,384 ml, 2,206 mmol) và HATU (210 mg, 0,52 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất bazơ tự do (73 mg) sau khi được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản. Bazơ tự do và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (97 mg, 51%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,60 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (td, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,63 -

7,58 (m, 2H), 4,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 439,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(Xyclopropylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4 carboxamit (119)

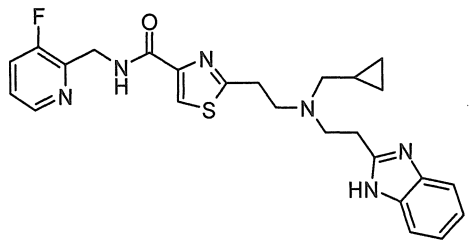


Theo cách tương tự đối với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (56% tinh khiết, 500 mg, 0,793 mmol), xyclopropancarbaldehyt (67 mg, 0,951 mmol) và DIPEA (0,552 ml, 3,17 mmol) trong MeOH (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (45 mg, 1,19 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (149 mg, 51%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,92 (s, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 1H), 0,43 - 0,35 (m, 2H), 0,13 - 0,06 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp F): [*m/z*]: 335,8 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl](xyclopropylmetyl)amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 148)

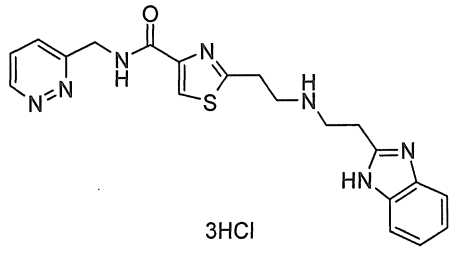


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-{2-[(xyclopropylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (119) (149 mg, 0,45 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (116 mg, 0,53 mmol) và DIPEA (0,4 ml, 2,23 mmol) ở nhiệt độ 30°C trong 32 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (5 mg, 2%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH trong DCM sau đó 0-10% amoniac 7M trong MeOH / DCM).

1H-NMR (Axeton-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,30 - 3,11 (m, 6H), 2,67 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,10 - 0,94 (m, 1H), 0,60 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 479,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 122)



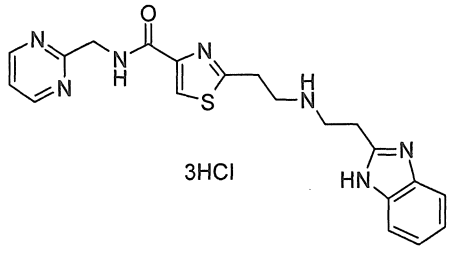
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (106) (409 mg, 1,22 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (316,9 mg, 1,46 mmol) và DIPEA (3,18 ml, 0,02 mol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày tạo ra sản phẩm bazơ tự do sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-20% MeOH / DCM sau đó tinh chế thêm bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

Sản phẩm bazơ tự do được hòa tan lại trong MeOH (5 ml) và được xử lý bằng HCl 12M (1 ml) trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (132 mg, 21%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 9,52 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 7,65 (td, J =6,2, 5,5, 2,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,90 - 3,82 (m, J = 4,2 Hz, 4H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 408,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 129)



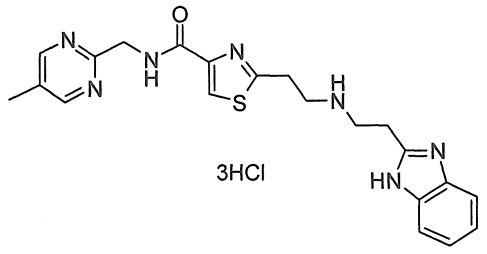
Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (108) (300 mg, 0,89 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (193,7 mg, 0,89 mmol) và DIPEA (3,11 ml, 17,8 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 9 ngày tạo ra sản phẩm bazơ tự do sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM) sau đó tinh chế thêm bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

Sản phẩm bazơ tự do được hòa tan lại trong MeOH (5 ml) và được xử lý bằng HCl 12M trong 30 phút để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (26 mg, 6%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (D_2O, 500 MHz): d[ppm]= 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 7,53 (td, J = 6,2, 5,5, 2,1 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 408,1 $[M+H]^+$

Quy trình chung 8: 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 155)

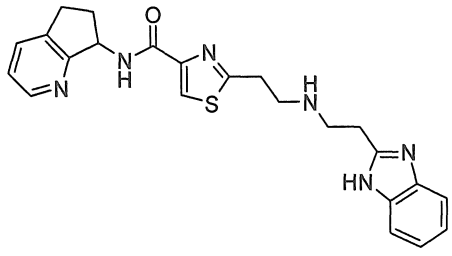


DBU (15,37 µl, 0,1mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 2-(2-aminoetyl)-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (109) (36 mg, 0,1 mmol) trong MeCN (3 ml). N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (19mg, 0,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (5 ml) và được rửa bằng 10% $NaHCO_3$ (5 ml), nước (5 ml), nước muối (5 ml), được làm khô (MgSO4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (3 mg, 0,05 mmol) trong AcOH (3 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 ml), sau đó tạo bazơ bằng cách bổ sung từ từ NaOH 10M (aq). Hỗn hợp này sau đó còn được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng 4:1 clorofom / IPA (4 x 30 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được tách, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8 mg, 67%) là màng không màu.

1H-NMR (Axeton-d6, 500MHz): d[ppm]= 8,58 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 422,0 $[M+H]^+$

N-{5H,6H,7H-Xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 158)

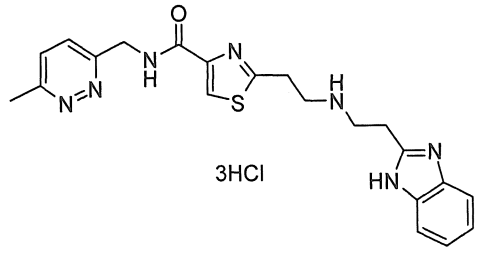


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (110) (660 mg, 1,83 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (344 mg, 1,79 mmol) và DBU (0,8 ml, 5,37 mmol) trong MeCN (8 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (180 mg, 3,22 mmol) trong AcOH (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (176 mg, 25%) là bọt màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-10% 3 M amoniac trong MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 2H), 4,73 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 4H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 433,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 174)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(6-metylpyridazin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (107) (382 mg, 0,932 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (161 mg, 0,839 mmol) và DBU (0,300 ml, 2,01 mmol) trong MeCN (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tạo ra hợp chất trung gian

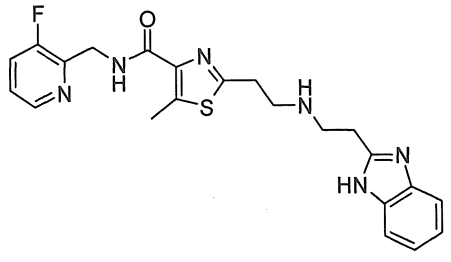
Michael được yêu cầu (163 mg, 31 %) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-3% MeOH / DCM) sau đó bằng việc tinh chế lần hai sử dụng cột silic oxit phân tách với gradien 0-2% 7M NH_3 / MeOH trong DCM.

Hợp chất trung gian Michael (163 mg, 0,288 mmol) được phản ứng với bột sắt (32 mg) trong AcOH (3 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 12 %) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó sắc ký cột silic oxit kp-NH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 9,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 2,59 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 422,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 165)

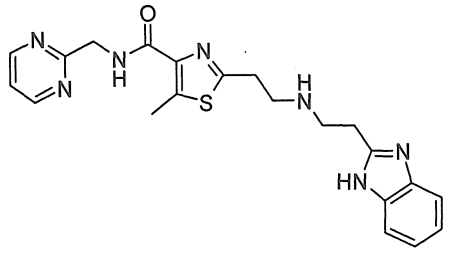


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (113) (528 mg, 1,44 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (276 mg, 1,44 mmol) và DBU (0,64 ml, 0 mol) trong MeCN (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất trung gian Michael (50%, 697 mg, 0,72 mmol) sau đó được phản ứng với bột sắt (40 mg) trong AcOH (4 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (99 mg, 32%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải 2-40% MeOH trong DCM sau đó bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,3 Hz, 4H), 2,97 (q, J = 6,7 Hz, 4H), 2,60 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-5-metyl-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 188)



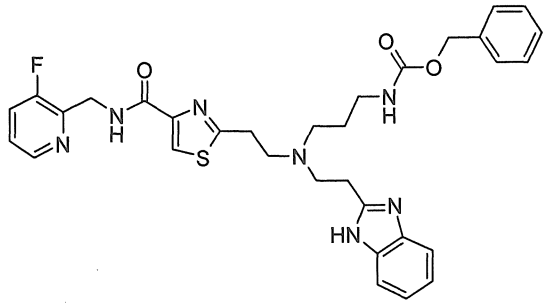
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-5-metyl-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (114) (315 mg, 0,594 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (114 mg, 0,594 mmol) và DBU (0,266 ml, 1,781 mmol) trong MeCN (12 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ tạo ra hợp chất trung gian Michael được yêu cầu (142 mg, 42%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế sử dụng cột silic oxit phân tách rửa giải bằng gradien 0-6% MeOH trong DCM.

Hợp chất trung gian Michael (142 mg, 0,248 mmol) được phản ứng với bột sắt (42 mg) trong AcOH (3 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (7 mg, 7%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột silic oxit phân tách rửa giải bằng gradien 0-8% MeOH trong DCM.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 6,0, 3,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [m/z]: 422,2 $[M+H]^+$

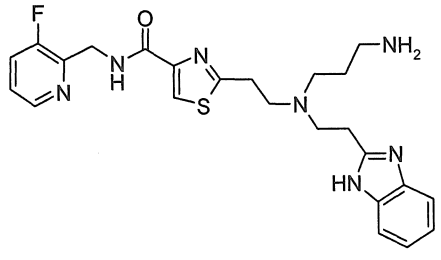
Benzyl N-(3-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}propyl)carbamat (Hợp chất ví dụ số 179)



Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 94 – bazơ tự do) (166 mg, 0,391 mmol), benzyl (3-oxopropyl)carbamat (97 mg, 0,469 mmol) và DIPEA (0,12 ml, 0,587 mmol) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (22 mg, 0,587 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (94 mg, 39%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

HPLCMS (Phương pháp F): [*m/z*]: 616,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(3-Aminopropyl)[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 163)



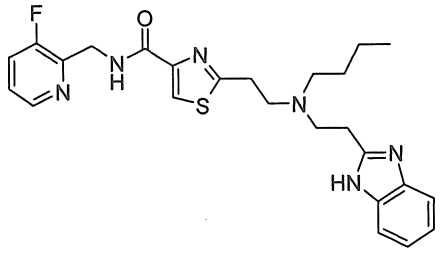
Dung dịch chứa benzyl N-(3-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}propyl)carbamat (Hợp chất ví dụ số 179) (45 mg, 0,073 mmol) trong AcOH / HBr (1:1, 1 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không. Tinh

chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản tạo ra hợp chất ở tiêu đề (16 mg, 45%) là dầu không màu.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,35 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 6,0, 3,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,67 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 482,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl](butyl)amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 157)

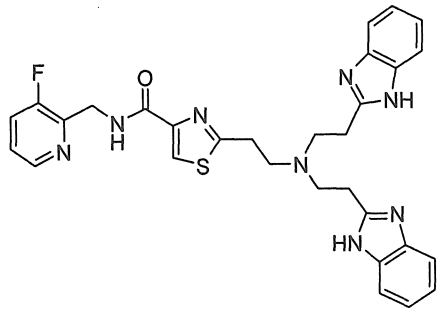


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 94 – bazơ tự do) (60 mg, 0,141 mmol), butanal (12 mg, 0,174 mmol) và DIPEA (98 µl, 0,56 mmol) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó bổ sung $NaBH_4$ (8 mg, 0,21 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (50 mg, 73%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,13 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,9, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 3H), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 481,3 $[M+H]^+$

2-(2-{bis[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 152)

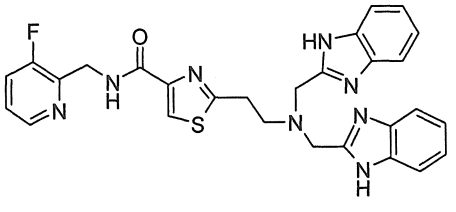


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 94 – bazơ tự do) (400 mg, 1,13 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (492 mg, 2,27 mmol) và DIPEA (3,03 ml, 17 mol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ 30°C trong 3 ngày, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 1,5%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM sau đó bằng 0-10% amoniac 7N trong MeOH / DCM) và phương pháp HPLC điều chế cơ bản thứ hai.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,28 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,39 (dq, J = 8,6, 4,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,04 (m, 4H), 4,77 - 4,52 (m, 4H), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 569,3 $[M+H]^+$

2-{2-[bis(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 166)

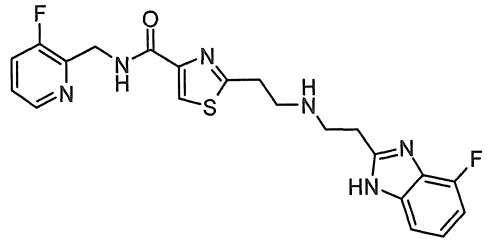


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 40) (110 mg, 0,268 mmol), 2-(clometyl)-1H-1,3-benzodiazol (45 mg, 0,268 mmol), DIPEA (0,467 ml, 2,68 mmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ 45°C trong 3 giờ sau đó ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 7%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM sau đó bằng 0-10% amoniac 7N trong MeOH / DCM).

1H-NMR (Axeton-d6, 500 MHz): d[ppm]= 11,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,37 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,37 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 541,3 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 243)

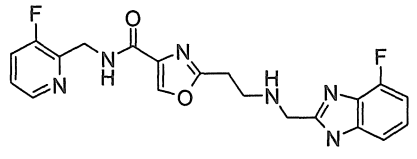


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (662 mg, 1,87 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (394 mg, 1,87 mmol) và DBU (924 µl, 6,18 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (286 mg, 5,12 mmol) trong AcOH (15 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (203 mg, 34%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 4H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 443,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[(4-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 253)

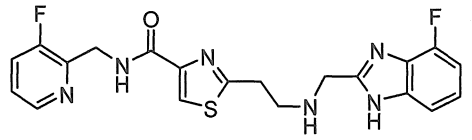


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (100 mg, 0,3 mmol), 2-(clometyl)-7-flo-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (66 mg, 0,3 mmol) và DIPEA (258 µl, 1,48 mmol) trong DMF (2,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 73 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (23 mg, 18%) là chất rắn lấp lánh màu nâu sau khi tinh chế bằng Biotage pha đảo (A = nước / 0,1% NH_3; B = MeCN / 0,1% NH_3; rửa giải bằng gradien 10% A / B đối với 2 thể tích cột, từ 10% đến 30% A / B đối với 4 thể tích cột, từ 30% đến 60% A / B đối với 10 thể tích cột và từ 60% đến 100% đối với 5 thể tích cột).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,49 (br s, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 2H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,63 (br s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 413,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[(4-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)metyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 274)



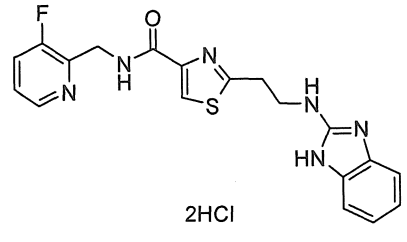
Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (200 mg, 0,57 mmol), 2-(clometyl)-7-flo-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (125 mg, 0,57 mmol) và DIPEA (493 µl, 2,83 mmol) trong DMF (5,5 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 18 giờ, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (7 mg, 3%) là chất rắn màu nâu lấp lánh sau khi tinh chế bằng sắc ký pha đảo [(rửa giải bằng gradien 10-100% (nước+0,1% amoniac) / (MeCN+0,1% amoniac)].

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,50 (s, 1H), 8,70 - 8,61 (m, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,71 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 429,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 6 ở trên:

Quy trình chung 9: 2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 121)



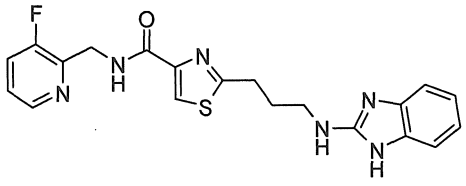
Dung dịch chứa 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (1,65 g, 2,62 mmol, 56% tinh khiết), 2-clo-1H-benzimidazol (0,1 g, 0,66 mmol) và DIPEA (0,571 ml, 3,277 mmol) trong n-butanol (3 ml) và MeOH (0,1 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 2,5

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được pha loãng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng 4:1 clorofom / IPA (4 x 20 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / EtOAc) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản. Phần còn lại thu được được hòa tan trong MeOH (4 ml) và được xử lý bằng HCl 12M (1 ml) trong 2 giờ. Quá trình bay hơi trong chân không tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,131 g, 43%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (br, J = 3,8 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 397,1 $[M+H]^+$

2-{3-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)amino]propyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 135)



Theo cách tương tự với quy trình chung 9, 2-(3-aminopropyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (115) (173 mg, 0,472 mmol), 2-clo-1H-benzimidazol (60 mg, 0,393 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,18 mmol), n-BuOH (2 ml) và DMF (0,5 ml) ở nhiệt độ 150°C trong vi sóng trong 1 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (26 mg, 16%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

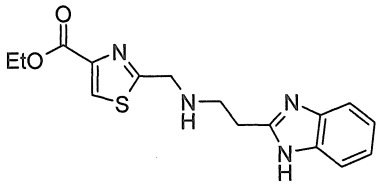
1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,74 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 6,67 (t, J = 5,7

Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,39 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,07 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 411,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 7 ở trên:

Etyl 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (120)

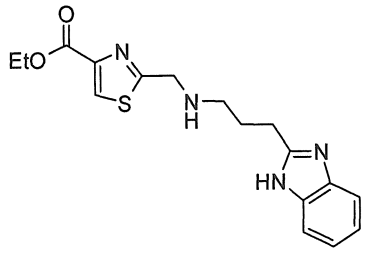


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(1H-benzimidazol-2-yl)etanamin dihydroclorua (379 mg, 1,62 mmol), etyl 2-formyl-1,3-thiazol-4-carboxylat (300 mg, 1,62 mmol), DIPEA (1,13 ml, 6,48 mmol) và $MgSO_4$ (100 mg) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (92 mg, 2,43 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (201 mg, 35%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 331,0 $[M+H]^+$

Etyl 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (121)

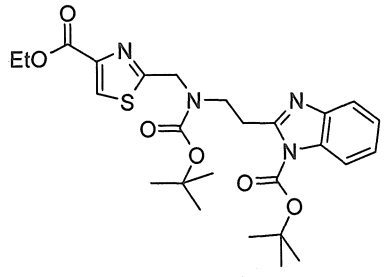


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 3-(1H-benzimidazol-2-yl)propan-1-amin (568 mg, 3,24 mmol), etyl 2-formyl-1,3-thiazol-4-carboxylat (600 mg, 3,24 mmol), DIPEA (2,26 ml, 12,96 mmol) và $MgSO_4$ (300 mg) trong DCM (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (184 mg, 4,86 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (570 mg, 31%, 62% tinh khiết) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 345,00 $[M+H]^+$

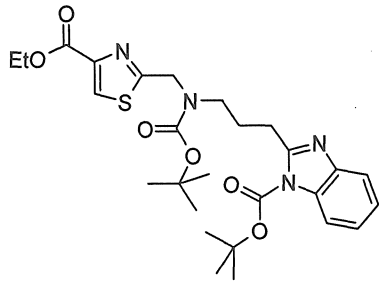
Tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl})amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (122)



Theo cách tương tự với quy trình chung 4, etyl 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (120) (201 mg, 0,608 mmol), Boc_2O (146 mg, 0,669 mmol) và TEA (0,08 ml, 0,608 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (345 mg, 94%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 40-100% EtOAc / heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 531,15 $[M+H]^+$

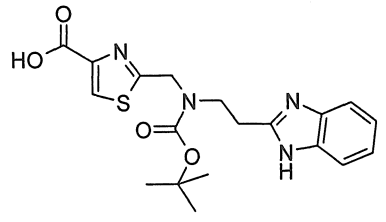
Tert-butyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl})amino}propyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (123)



Theo cách tương tự với quy trình chung 4, etyl 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (121) (0,570 g, 1,018 mmol, 62% tinh khiết), Boc_2O (1,56 g, 7,124 mmol) và TEA (0,671 ml, 5,089 mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, sau đó Boc_2O (0,444 g, 2,036 mmol) trong 4 giờ và bổ sung tiếp Boc_2O (0,444 g, 2,036 mmol) trong hơn 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,162 g, 48% tinh khiết, định lượng) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% EtOAc / heptan).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 545,15 $[M+H]^+$

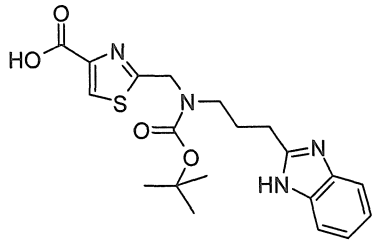
Axit 2-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (124)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl})amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (122) (385 mg, 0,73 mmol) và LiOH (87 mg, 3,63 mmol) trong THF / nước (25 ml / 5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (350 mg, 99%, 83% tinh khiết) là chất rắn màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 403,00 $[M+H]^+$

Axit 2-({[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (125)

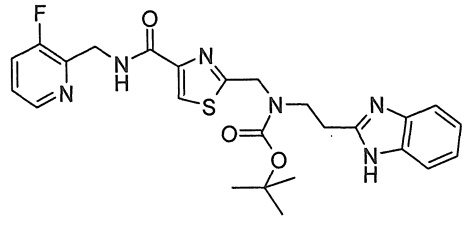


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, tert-butyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl})amino}propyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (123) (1,16 g, 1,02 mmol, 48% tinh khiết) và LiOH (122 mg, 5,09 mmol) trong THF / nước (20 ml / 5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề thô (811 mg, 52% tinh khiết) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,39 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,37 (br s, 2H), 4,68 (br s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,08 (br s, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 417,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (126)

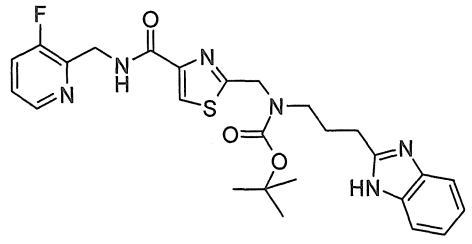


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (124) (175 mg, 0,36 mmol, 83% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (108 mg, 0,54 mmol), DIPEA (0,25 ml, 1,44 mmol) và HATU (206 mg, 0,54 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (81 mg, 44%) là chất rắn không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 1,30 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 511,10 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (127)

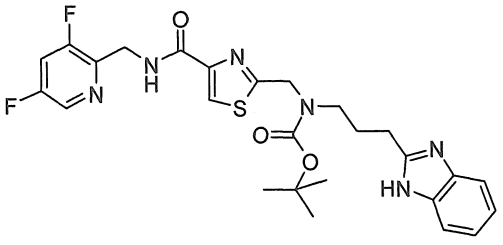


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (125) (406 mg, 0,51mmol, 52% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (152 mg, 0,76 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,04 mmol) và HATU (291 mg, 0,76 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (215 mg, 75%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 70-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 525,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (128)

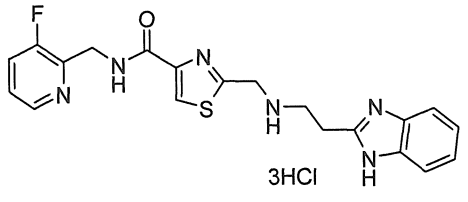


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-({[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (125) (0,146 g, 0,351 mmol), (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (0,114 g, 0,526 mmol), DIPEA (0,305 ml, 1,753 mmol) và HATU (0,227 g, 0,526 mmol) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,071 g, 37 %) là chất rắn lấp lánh sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 543,15 $[M+H]^+$

2-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 118)

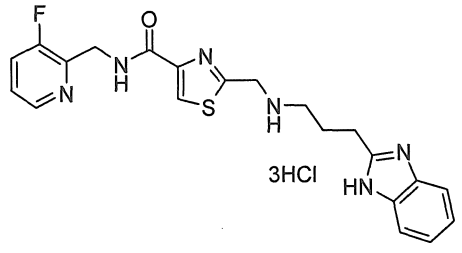


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (126) (81 mg, 0,159 mmol) và HCl 12M (0,53 ml) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày và sau đó ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (49 mg, 58%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,72 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,73 (br s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 411,1 $[M+H]^+$

2-({[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl]amino}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 119)

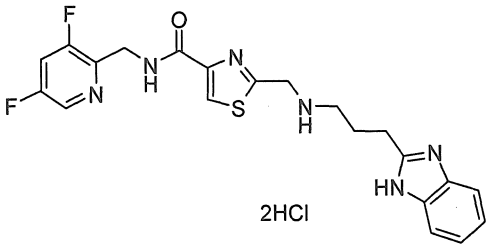


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,635ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (127) (215 mg, 0,381 mmol) trong MeOH (5 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. HCl 12M (0,635ml, 7,623 mmol) còn được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (139 mg, 68%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 9,96 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,70 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,39 - 2,33 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

2-({[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl]amino}metyl)-N-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 124)



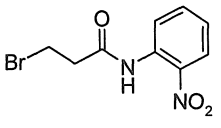
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,524 ml, 6,28 mmol) được bổ sung vào dung dịch tert-butyl tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)metyl]carbamat (128) (0,071 g, 0,131 mmol) trong MeOH (3 ml) ở nhiệt độ 45°C trong 4 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,036 g, 53 %) là chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 4H), 2,51 - 2,41 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 443,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 8 ở trên:

Quy trình chung 10: 3-Brom-N-(2-nitrophenyl)propanamit (129)

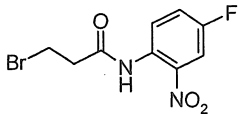


3-Brompropanoyl clorua (1,59 ml, 15,75 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa 2-nitroanilin (2,18 g, 15,75 mmol) và TEA (2,63 ml, 18,9 mmol) trong toluen (50 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần còn lại được nghiền nhỏ với nước (10 ml) để tạo ra chất kết tủa màu nâu thu được bằng cách lọc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,988 g, 23%) là chất rắn tinh thể màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 10,45 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 272,95 / 274,90 $[M+H]^+$

3-Brom-N-(4-flo-2-nitrophenyl)propanamit (130)

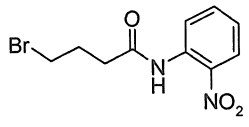


Theo cách tương tự đối với quy trình chung 10, 3-brompropanoyl clorua (2,29 ml, 23,06 mmol), 4-flo-2-nitroanilin (3 g, 19,22 mmol) và TEA (3,124 ml, 23,06 mmol) trong toluen (35 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,04 g, 42%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40 % EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,38 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 290,75 / 292,75 $[M+H]^+$

4-Brom-N-(2-nitrophenyl)butanamit (131)

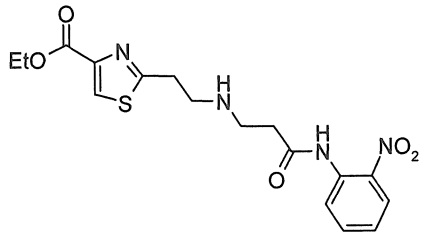


Theo cách tương tự đối với quy trình chung 10, 4-brombutanoyl clorua (1,56 ml, 13,48 mmol), 2-nitroanilin (1,55 g, 11,24 mmol) và TEA (1,566 ml, 11,2 mmol) trong toluen (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,35 g, 41%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc / heptan).

^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,33 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,6 Hz, 2H, bị che khuất bởi DMSO), 2,13 - 2,06 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 288,75 $[M+H]^+$

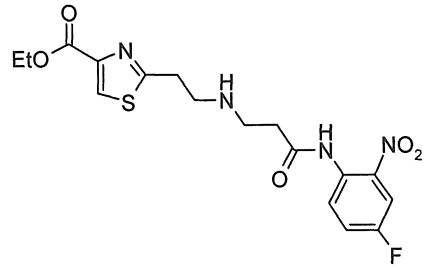
Quy trình chung 11: Etyl 2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (132)



Dung dịch chứa 3-Brom-N-(2-nitrophenyl)propanamit (129) (1,04 g, 3,8 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung từng giọt hơn 20 phút vào hỗn hợp chứa etyl 2-(2-aminoetyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat hydroclorua (1 g, 3,8 mmol, 90% tinh khiết) và Na_2CO_3 (0,48 g, 4,56 mmol) trong DMF (30 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (10 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (1,5 g, 70%, 70% tinh khiết) được sử dụng mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 393,1 $[M+H]^+$

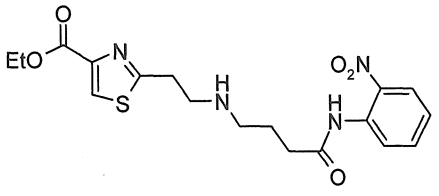
Etyl 2-[2-({2-[(4-flo-2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (133)



Theo cách tương tự với quy trình chung 11, 3-brom-N-(4-flo-2-nitrophenyl)propanamit (130) (1 g, 2,68 mmol), etyl 2-(2-aminoetyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat hydroclorua (0,634 g, 2,68 mmol) và Na_2CO_3 (0,426 g, 4,02 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (2,26 g, 80%, 39% tinh khiết) được sử dụng mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 411 $[M+H]^+$

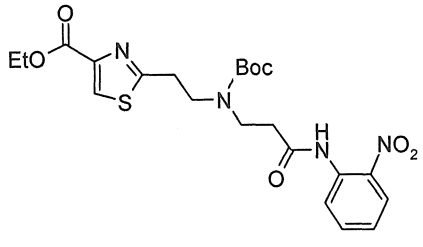
Etyl 2-[2-({3-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]propyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (134)



Theo cách tương tự với quy trình chung 11, 4-Brom-N-(2-nitrophenyl)butanamit (131) (2,35 g, 4,65 mmol), etyl 2-(2-aminoetyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat hydroclorua (1,10 g, 4,66 mmol), Na_2CO_3 (0,74 g, 6,98 mmol) và DMF (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (3,0 g, định lượng) là dầu màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 407 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (135)

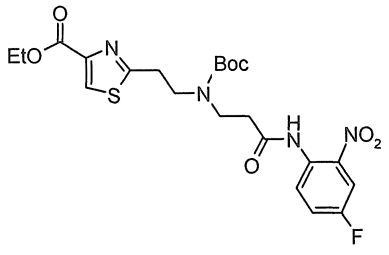


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, etyl 2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (132) (1,3 g, 1,99 mmol, 60% tinh khiết), Boc_2O (477 mg, 2,19 mmol) và TEA (413 µl, 2,9 mmol) trong

THF (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Boc_2O bổ sung (477 mg, 2,19 mmol) và TEA (413 µl, 2,98 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong hơn 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (10 ml) và được rửa bằng nước (3 x 5 ml). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-100% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (132 mg, 12%) là dầu màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 493,15 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[(4-flo-2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (136)

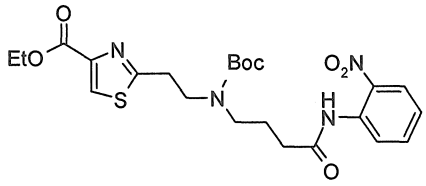


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, 2-[2-({2-[(4-flo-2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (133) (2,26 g, 2,145 mmol), Boc_2O (1,87 g, 8,58 mmol) và TEA (0,848 ml, 6,43 mmol) trong THF (60 ml ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,43 g, 38%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (m 2H), 1,35 – 1,27 (m, 12H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 511,1 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({3-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]propyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (137)

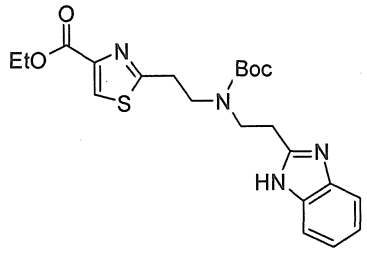


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, etyl 2-[2-({3-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]propyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat (134) (3,0 g, 5,32 mmol, 72% tinh khiết), Boc_2O (2,44 g, 11,17 mmol) và TEA (2,10 ml, 15,96 mmol) trong THF (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Boc_2O bổ sung (2,32 g, 10,64 mmol) và TEA (0,7 ml, 5,32 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,287 g, 10%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (rửa giải bằng gradien 0-100 % MeCN / nước)

^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,23 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 4H), 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (br m, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507,1 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (138)

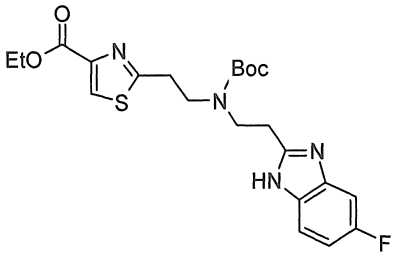


Huyền phù chứa etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (135) (175 mg, 0,36 mmol) và bột sắt (238 mg, 4,26 mmol) trong AcOH được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng

DCM (10 ml) và được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 10 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (121 mg, 76%) là dầu màu vàng nhạt.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 445,15 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (139)

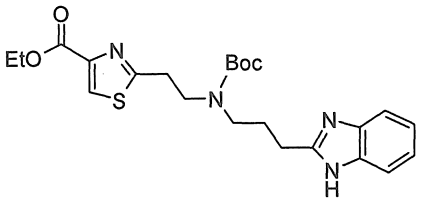


Huyền phù chứa etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({2-[(4-flo-2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (136) (0,43 g, 0,825 mmol) và bột sắt (0,533 g, 9,905 mmol) trong AcOH (40 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được trung hòa bằng cách bổ sung từ từ Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (4 x 40 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng đục lấp lánh (0,445 g, quant).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,00 (br s, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 12H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 463,1 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (140)

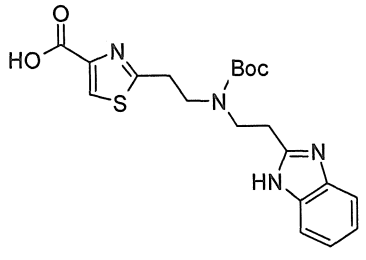


Bột sắt (0,368 g, 6,595 mmol) được bổ sung vào etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({3-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]propyl})amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (137) (0,287 g, 0,55 mmol, 97% tinh khiết) trong AcOH (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nước (50 ml) được bổ sung sau đó bằng Na_2CO_3 cho đến khi pH ~ 9. Lớp nước được chiết bằng DCM (4 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,291 g, quant) là dầu màu cam nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 4H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 459,1 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (141)

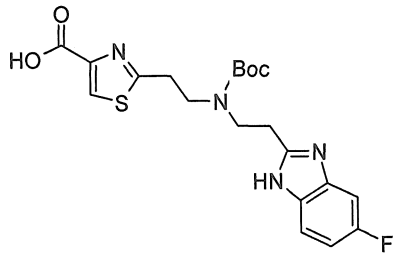


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (138) (156 mg, 0,35 mmol) và LiOH (33 mg, 1,35 mmol) trong THF / nước (5 ml / 1 ml) tạo ra hợp chất ở

tiêu đề (100 mg, 68%) là chất rắn màu vàng nâu sau khi axit hóa bằng AcOH, chiết bằng 3:1 THF / EtOAc (3 x 10 ml), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và bay hơi trong chân không.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 417,1 $[M+H]^+$

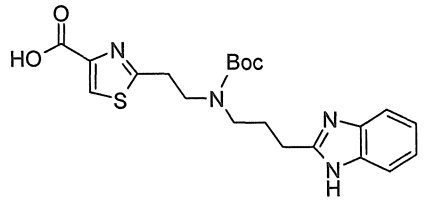
Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl][2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (142)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (139) (380 mg, 0,83 mmol) và LiOH (59 mg, 2,48 mmol) trong THF / nước (45 ml / 15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (319 mg, 82%, 92% tinh khiết) là chất rắn màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 435,05 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (143)

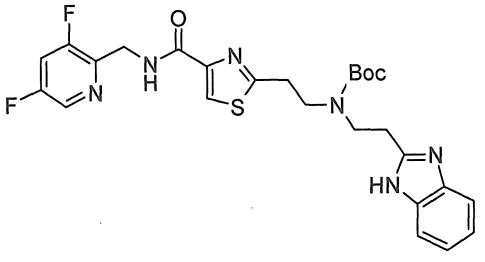


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (140) (291 mg, 0,550 mmol, 87% tinh khiết) và LiOH (39 mg, 1,649 mmol) trong THF / nước (25 ml / 10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (219 mg, 72%) là chất rắn lấp lánh.

1H-NMR (Axeton-d_6, 500 MHz): d[ppm]= 7,87 (s, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 0,85 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 431,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (144)

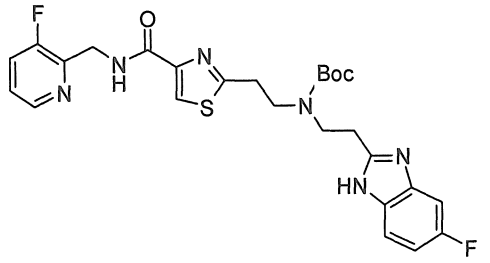


Theo cách tương tự đối với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (141) (100 mg, 0,24 mmol), (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (78 mg, 0,36 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) và HATU (137 mg, 0,36 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (77 mg, 59%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,30 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,20 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 1,16 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 543,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (145)

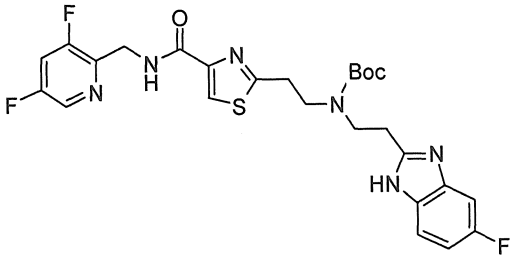


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (142) (160 mg, 0,34 mmol, 92% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (101 mg, 0,51 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,01 mmol) và HATU (192 mg, 0,51 mmol) trong DMF (4 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (112 mg, 61%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,33 (br s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 543,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]carbamat (146)



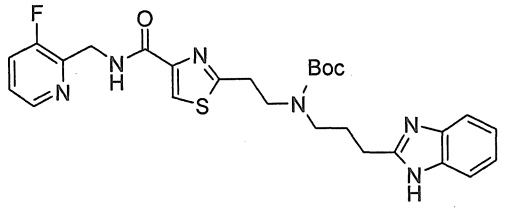
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (142) (12 mg, 0,28 mmol), (3,5-diflopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (90 mg, 0,41 mmol), DIPEA (0,24 ml, 1,38 mmol) và HATU (158 mg, 0,41 mmol) trong DMF (3 ml) tạo ra

hợp chất ở tiêu đề (72 mg, 47%) là chất rắn lấp lánh không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,33 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,27 (br s, 2H), 6,96 (br s, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (br s, 2H), 1,24 (m, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 561,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (147)

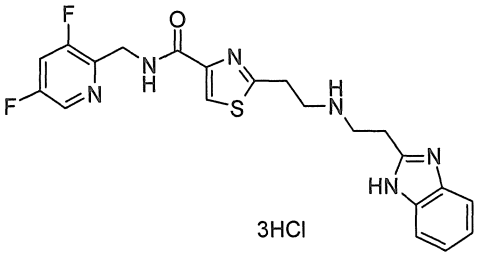


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl][(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (143) (219 mg, 0,39 mmol, 78% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (118 mg, 0,59 mmol), DIPEA (0,346 ml, 1,98 mmol) và HATU (226 mg, 0,59 mmol) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (111 mg, 52%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,18 - 7,01 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,30 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 539,15 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 116)

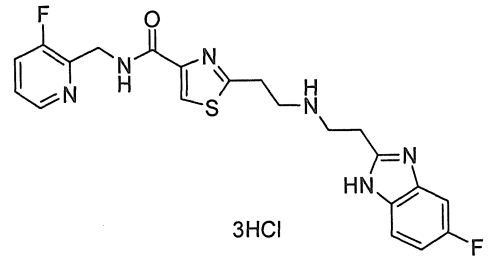


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,378ml, 4,541mmol) và tert-butyl N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (144) (77 mg, 0,142 mmol) trong MeOH (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và ở nhiệt độ 40°C trong 20 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (60 mg, 73%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 443,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(5-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 120)

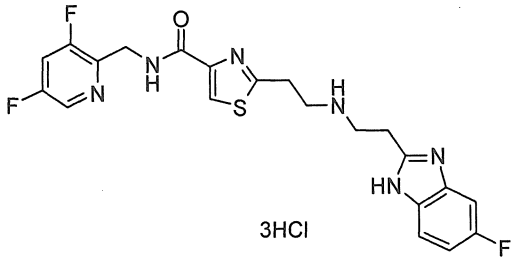


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,344 ml, 4,128 mmol) và N-[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (145) (112 mg, 0,206 mmol) trong MeOH (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung HCl 12M (0,344 ml, 4,128 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ tiếp và ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (80 mg, 67 %) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (dt, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,85 - 3,79 (m, 4H), 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 443,2 $[M+H]^+$

N-[(3,5-Diflopyridin-2-yl)metyl]-2-(2-{[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 123)

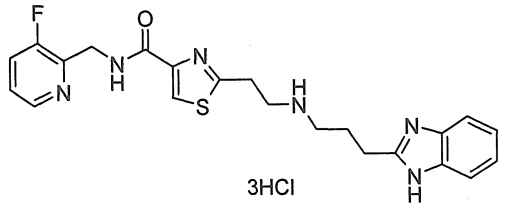


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,257 ml, 3,08 mmol) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3,5-diflopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]-N-[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]carbamat (146) (72 mg, 0,128 mmol) trong MeOH (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung HCl 12M (0,257 ml, 3,08 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 4 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (28 mg, 38%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 461,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 125)

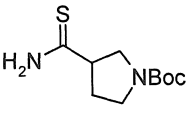


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, HCl 12M (0,405 ml, 4,864 mmol) và tert-butyl N-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (147) (131 mg, 0,243 mmol) trong MeOH (3 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (48 mg, 35 %) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

Quy trình chung 11: Tert-butyl 3-carbamothioylpyrolidin-1-carboxylat (148)

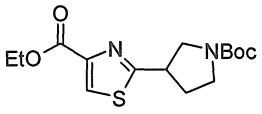


Chất phản ứng Lawesson (0,42 g, 1,03 mmol) được bổ sung một phần vào tert-butyl 3-carbamoylpyrolidin-1-carboxylat (0,4 g, 1,87 mmol) trong DCM (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trực tiếp lên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,36 g, 79%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (br s , 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,59 (dd, 11 và 8,1 Hz, 1H), 3,37 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 3,27 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 3H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 252,95 $[M+Na]^+$

Etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]pyrolidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (149)

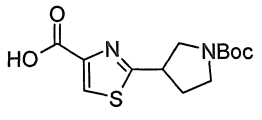


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, etyl 3-brom-2-oxopropanoat (2,5 ml, 19,75 mmol), tert-butyl 3-carbamothioylpyrolidin-1-carboxylat (148) (3,96 g, 17,19 mmol) và $CaCO_3$ (0,87 g, 8,73 mmol) trong EtOH (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,84 g, 51,9%) là dầu màu vàng được để yên hóa rắn, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-70% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,08 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 - 3,76 (m, 2H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,35 (m, 1H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 349,05 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]pyrolidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (150)

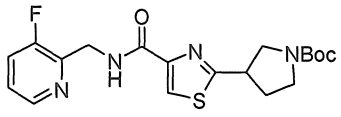


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, LiOH (1,04 g, 43,5 mmol) và etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]pyrolidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (149) (2,84 g, 8,7 mmol) trong THF (30 ml) / nước (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,48 g, 93,6%) là chất rắn màu vàng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 12,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). Tín hiệu CH bị che khuất bởi đỉnh H_2O.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 321,05 $[M+Na]^+$ và 297,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (151)

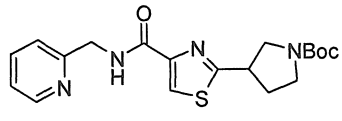


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]pyrolidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (150) (1 g, 3,35 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (1 g, 5,03 mmol), DIPEA (1,93 ml, 11,06 mmol), HATU (1,9 g, 5,03 mmol) trong DMF (14 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,27 g, 86%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan) sau đó bằng tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,2, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 2,43 – 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). Tín hiệu CH bị che khuất bởi đỉnh H_2O

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 407,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrolidin-1-carboxylat (152)



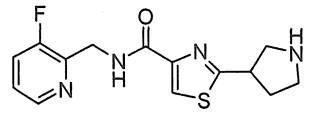
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]pyrolidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (150) (1 g, 3,35 mmol), pyridin-2-ylmetanamin (0,52 ml, 5,03 mmol), DIPEA (1,17 ml, 6,7 mmol) và HATU (1,9 g, 5,03 mmol) trong DMF (14 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,54 g, 100%) là chất rắn

màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,68 - 3,42 (m, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 389,15 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-2-(pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (153)



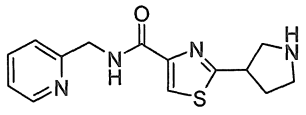
2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (6 ml) và tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)pyrolidin-1-carboxylat (151) (1,27 g, 2,87 mmol) trong MeOH (25 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,11 g, 96,7%) là bọt dạng kem. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,58 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,87 (dt, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,43 (m, 3H), 2,67 - 2,46 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 307,05 $[M+H]^+$

N-(Pyridin-2-ylmetyl)-2-(pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (154)



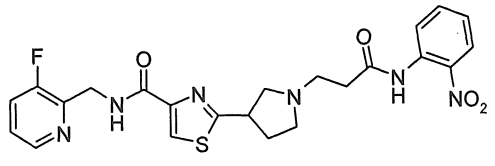
2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (7 ml) và tert-butyl 3-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrolidin-1-carboxylat (152) (1,54 g, 3,35 mmol) trong MeOH (30 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,42 g, 99%) là bọt màu nâu nhạt. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,17 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,9, 4,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,41 (m, 3H), 2,56 (dq, J = 13,4, 8,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,21 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 289,05 $[M-H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-2-(1-{2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (155)



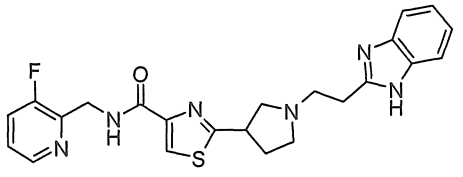
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (153) (1,11 g, 2,78 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,59 g, 3,06 mmol), DBU (1,41 ml, 9,45 mmol) trong MeCN (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,53 g, 99%) là dầu màu vàng sau khi làm việc.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,69 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,5, 7,4, 1,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 9,2, 7,4 Hz,

1H), 2,88 - 2,74 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (td, J = 6,7, 1,9 Hz, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 499,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrolidin-1-carboxylat (Hợp chất ví dụ số 214)

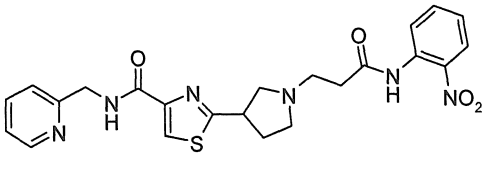


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(1-{2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (155) (1,53 g, 2,78 mmol), AcOH (15 ml) và bột sắt (0,62 g, 11,11 mmol) ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (94 mg, 8%) là chất rắn màu nâu nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng mức 0-25% MeOH / DCM) tạo ra phần còn lại (207 mg) được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-3% MeOH / DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,33 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (app t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (br s, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 5H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 451,1 $[M+H]^+$

2-(1-{2-[(2-Nitrophenyl)carbamoyl]etyl}pyrolidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (156)

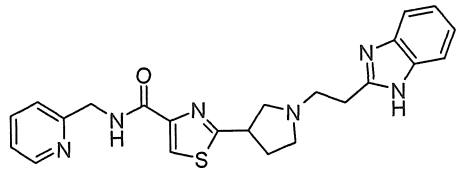


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, DBU (1,52 ml, 10,19 mmol), N-(pyridin-2-ylmetyl)-2-(pyrolidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (154) (84,6%, 1,28 g, 3,0 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,63 g, 3,3 mmol) trong MeCN (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,43 g, 99%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-12% MeOH / DCM).

^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,67 (s, 1H), 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 8,5, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 2,57 (td, J = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 481,35 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]pyrolidin-3-yl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 215)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(1-{2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}pyrolidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (156) (1,43 g, 2,77 mmol) và bột sắt (0,62 g, 11,07 mmol) trong AcOH (15 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (116 mg, 10%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (x 3) (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM sau đó gradien của 0-3% MeOH / DCM và sau đó gradien của 0-10% MeOH / DCM).

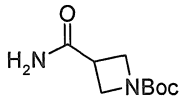
1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz) d[ppm]= 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (app t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H),

7,25 - 7,12 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 5H), 2,73 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,19-2,06 (m,1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [m/z]: 433,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 9 ở trên:

Quy trình chung 12: Tert-butyl 3-carbamoylazetidin-1-carboxylat (157)

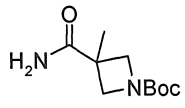


Axit 1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-carboxylic (4,96 g, 24,65 mmol) và TEA (5,84 ml, 42,0 mmol) được hòa tan trong THF (60 ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C. Isobutyl cloformat (4,8 ml, 37,0 mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ <-10°C trong 15 phút. 28% amoniac nước (7,46 ml, 394 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) và được chiết bằng DCM (3 x 100 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải chứa 20-100% EtOAc / heptan sau đó bằng 1-4% MeOH / EtOAc tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,99 g, 81%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,47 (s, 2H), 4,22 - 4,01 (m, 4H), 3,34 - 3,15 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 222,95 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-carbamoyl-3-metylazetidin-1-carboxylat (158)



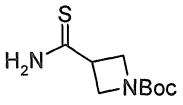
Theo cách tương tự với quy trình chung 12, axit 1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-metylazetidin-3-carboxylic (110 mg, 0,51 mmol), TEA (90 mg, 0,87 mmol), isobutyl

cloformat (0,1 ml, 0,77 mmol) và NH_3 (28% dung dịch nước, 0,15 ml, 10 mmol) trong THF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (102 mg, 93%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 5,63 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 237 $[M+Na]^+$

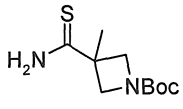
Tert-butyl 3-carbamothioylazetidin-1-carboxylat (159)



Theo cách tương tự với quy trình chung 11, chất phản ứng Lawesson (4,43 g, 11,0 mmol), tert-butyl 3-carbamoylazetidin-1-carboxylat (157) (3,99 g, 19,9 mmol) trong DCM (60 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,47 g) là phần màu vàng nhạt sau khi được phun qua một phiến silic oxit sử dụng gradien rửa giải chứa 10-80% EtOAc / heptan.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 238,9 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-carbamothioyl-3-metylazetidin-1-carboxylat (160)

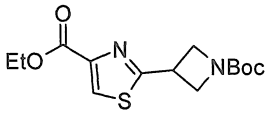


Theo cách tương tự với quy trình chung 11, tert-butyl 3-carbamoyl-3-metylazetidin-1-carboxylat (158) (1,0 g, 4,67 mmol) và chất phản ứng Lawesson (1,04 g, 3,0 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,07 g) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,47 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 253,05 $[M+Na]^+$

Etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (161)

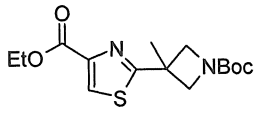


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl 3-carbamothioylazetidin-1-carboxylat (159) (4,47 g, 20,67 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (2,85 ml, 22,73 mmol) và canxi cacbonat (1,12 g, 11,0 mmol) trong EtOH (40 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,54 g, 54%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải từ 10-50% EtOAc / heptan.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,49 (s, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 5H), 4,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 335 $[M+Na]^+$

Etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-metylazetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (162)

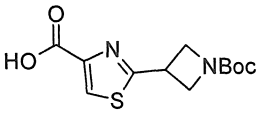


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl 3-carbamothioyl-3-metylazetidin-1-carboxylat (160) (0,82 g, 3,56 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (0,49 ml, 4,0 mmol) và canxi cacbonat (0,2 g, 2,0 mmol) trong EtOH (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,0 g) là dầu màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,14 (s, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 349,15 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (163)

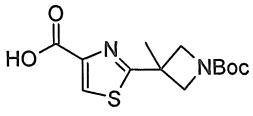


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (161) (2,52 g, 7,91 mmol) và LiOH (0,57 g, 23,72 mmol) trong THF (40 ml) và nước (40 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,23 g, 87% tinh khiết, 86%) là chất rắn màu cam.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 13,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 306,85 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]-3-metylazetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (164)

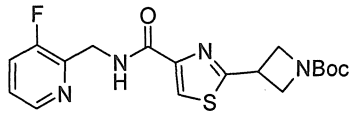


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-metylazetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (162) (1,0 g, 3,06 mmol) và LiOH (0,22 g, 10,0 mmol) trong THF (30 ml) và nước (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (853 mg, 93%) là bọt màu vàng nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,44 (s, 1H), 4,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 321,05 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (165)



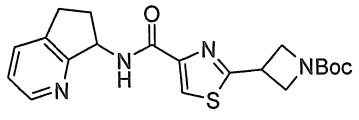
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (163) (87%, 2,23 g, 6,69 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (1,6 g, 8,03 mmol), DIPEA (4,66 ml,

26,77 mmol) và HATU (3,05 g, 8,03 mmol) trong DCM (40 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,51 g, 82% tinh khiết, 79%) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 20-100% EtOAc / heptan.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 3H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 393 $[M+H]^+$

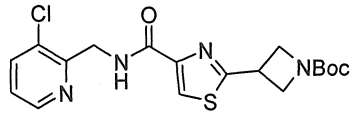
Tert-butyl 3-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-1-carboxylat (166)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (163) (300 mg, 1,06 mmol), 5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-amin dihydroclorua (284 mg, 1,37 mmol), DIPEA (0,61 ml, 3,5 mmol) và HATU (0,52 g, 1,4 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề thô (1,32 g, 30% tinh khiết, 94%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 401,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (167)



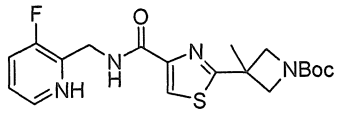
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (163) (364 mg, 1,28 mmol), (3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (359 mg, 1,66 mmol), DIPEA (0,74 ml, 4,2 mmol) và HATU (0,63 g, 1,7 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (493

mg, 94%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,79 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,38 - 4,18 (m, 3H), 4,09 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 409,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (168)

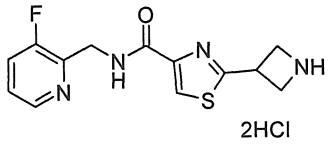


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-metylazetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (164) (546 mg, 1,83 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (400 mg, 2,01 mmol), DIPEA (1,05 ml, 6,0 mmol) và HATU (830 mg, 2,0 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (824 mg) là dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 4,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 407,2 $[M+H]^+$

2-(Azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (169)

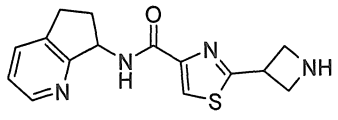


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (165) (82%, 2,51 g, 5,26 mmol) và HCl 12M (8,8 ml) trong MeOH (25 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,26 g, 85% tinh khiết, định lượng) là chất rắn màu nâu sáng.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 2H), 4,57 - 4,41 (m, 5H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 292,95 $[M+H]^+$

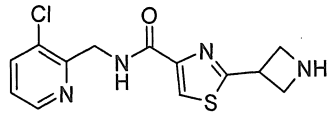
2-(Azetidin-3-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (170)



Theo cách tương tự với quy trình chung 4, tert-butyl 3-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1,3-thiazol-2-yl]azetidin-1-carboxylat thô (166) (1,32 g, 30% tinh khiết, 1,06 mmol) và HCl 12M (1 ml) trong MeOH (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (322 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 300,95 $[M+H]^+$

2-(Azetidin-3-yl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (171)

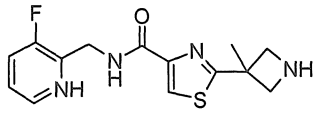


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, tert-butyl 3-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (167) (423 mg, 1,03 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (330 mg, 99%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,76 – 3,73 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 308,95 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-2-(3-metylazetidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (172)

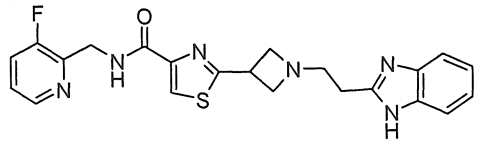


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (168) (824 mg, 2,03 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (476 mg, 74%) sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 307,20 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 193)



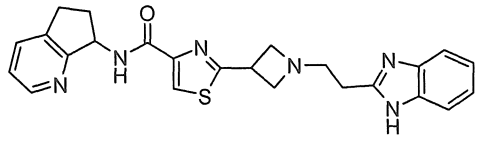
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (169) (85%, 2,26 g, 5,26 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (1,21 g, 6,31 mmol) và DBU (2,35 ml, 15,77 mmol) trong MeCN (30 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (0,51 g, 9,0

mmol) và AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (122 mg, 7%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,33 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 4,79 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 437 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 194)

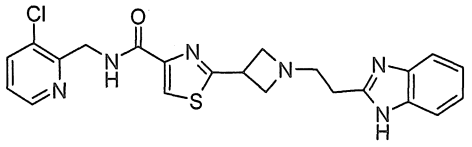


Theo cách tương tự đối với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxamit (170) (322 mg, 1,07 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (227 mg, 1,18 mmol) và DBU (0,21 ml, 1,4 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (0,15 g, 2,6 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (139 mg, 48%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,58 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (tt, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 16,3, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,11 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 445,3 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 195)

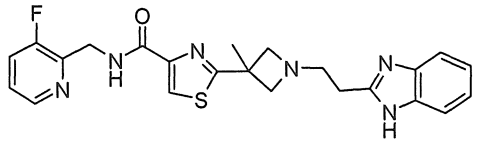


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (171) (330 mg, 1,07 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (226 mg, 1,18 mmol) và DBU (0,21 ml, 1,4 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô yêu cầu còn được phản ứng với bột sắt (150 mg, 2,6 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (80 mg, 27%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-12% MeOH / DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,45 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (br s, 2H), 7,32 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,85 - 4,82 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,84 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 453,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]-3-metylazetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 212)



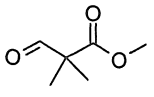
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(3-metylazetidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (172) (476 mg, 1,55 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (328 mg, 1,71 mmol) và DBU (0,26 ml, 2 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô yêu cầu còn được phản ứng với bột sắt (350 mg, 10,0 mmol) trong AcOH (5 ml). Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (162 mg, 23%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,7, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 4,80 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 451,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 10 ở trên:

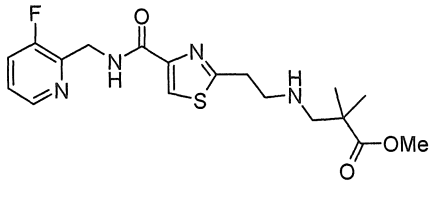
Metyl 2,2-dimetyl-3-oxopropanoat (173)



Bổ sung phức chất pyridin lưu huỳnh trioxit (5,42 g, 34,05 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa metyl 3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoat (1,45 ml, 11,35 mmol) và TEA (4,75 ml, 34,05 mmol) trong DCM (45 ml) và DMSO (8 ml, 113,5 mmol) được. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (30 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (40 ml). Lớp hữu cơ được được rửa lần lượt bằng HCl 2M (2 x 20 ml) và nước muối (15 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,35 g, 99%) là dầu màu cam.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 9,66 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,35 (s, 6H)

Metyl 3-{[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoat (174)



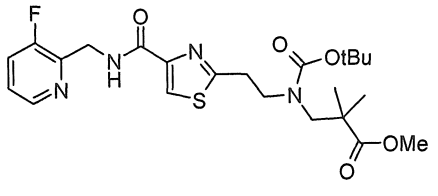
DIPEA (1,8 ml, 10,32 mmol) được bổ sung vào 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (103) (0,97 g, 2,58 mmol) và metyl

2,2-dimetyl-3-oxopropanoat (173) (0,52 g, 3,36 mmol) trong MeOH (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và $NaBH_4$ (146 mg, 3,87 mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi và nước (10 ml) được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu cam (1,1 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,95 g, 79%) là dầu màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,43 - 8,38 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 395,05 $[M+H]^+$

3-{[(Tert-butoxy)cacbonyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoat (175)



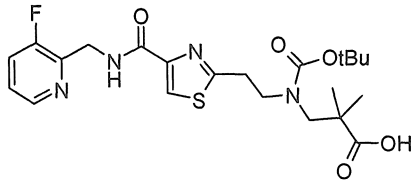
TEA (0,5 ml, 3,62 mmol) được bổ sung vào metyl 3-{[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoat (174) (0,95 g, 2,41 mmol) trong DCM (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, di-tert-butyl dicacbonat (0,63 g, 2,9 mmol) trong DCM (10 ml) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được làm bay hơi và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,94 g, 90%) là dầu trong.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H, bị che khuất bởi đỉnh dung môi), 4,85 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz,

2H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (br m, 2H), 3,31 - 3,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9 H), 1,19 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 495,15 $[M+H]^+$

Axit 3-{[(Tert-butoxy)cacbonyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoic (176)

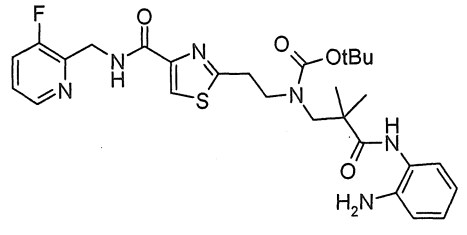


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, LiOH (0,27 g, 11,1 mmol) và 3-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoat (175) (0,94 g, 1,85 mmol) trong THF (6 ml) / nước (1,5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,91 g, 96%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,07 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 481,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-{2-[(2-aminophenyl)carbamoyl]-2,2-dimetyletyl}-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (177)



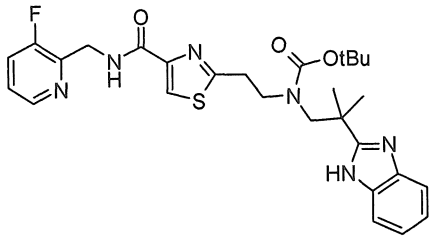
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 3-{[(tert-butoxy)cacbonyl][2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]amino}-2,2-dimetylpropanoic (176) (0,5 g, 0,98 mmol), benzen-1,2-diamin (0,14

g, 1,3 mmol), TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) và HATU (0,49 g, 1,3 mmol) trong DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,51 g, 83%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien 0-100% EtOAc / heptan.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 6,57 - 6,45 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 571,2 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpropyl]-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (178)



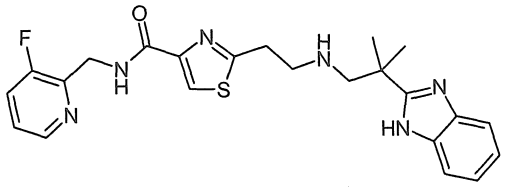
Tert-butyl N-{2-[(2-aminophenyl)carbamoyl]-2,2-dimetyletyl}-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (177) (260 mg, 0,415 mmol) trong AcOH băng (4 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được cô trong chân không và phần còn lại được phân ra giữa EtOAc (10 ml) và K_2CO_3 bão hòa (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột KP-NH rửa giải bằng gradien 0-100% DCM / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (172 mg, 71%) là dầu màu nâu nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,43 (br s, 1H), 8,42 (dt, J = 4,6 và 1,2 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 -

7,18 (m, 2H), 4,91 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75 - 3,69 (br m, 2H), 3,59 - 3,39 (br m, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,45 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 553,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)-2-metylpropyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 199)

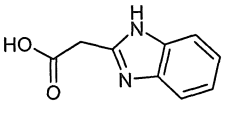


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, TFA (2 ml) được bổ sung vào tert-butyl N-{2-[(2-aminophenyl)carbamoyl]-2,2-dimetyletyl}-N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (178) (172 mg, 0,25 mmol) trong DCM (2 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (79 mg, 70%) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng bút tiêm Isolute SCX-2, được rửa giải bằng DCM (2 CV), DCM/MeOH (1:1, 1 CV), MeOH (2 CV) và sau đó NH_3 7M trong MeOH (2 CV).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,01 (s, 1H), 8,62 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,7 và 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 4H), 1,39 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp D): [m/z]: 453,2 $[M+H]^+$

Axit 2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)axetic (179)



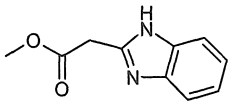
NaOH 2M (90,7 ml, 181 mmol) được bổ sung vào 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)axetonitril (9,5 g, 60,4 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến pH 5-6

bằng HCl 4M. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (9,7 g, 77%) là chất rắn màu nâu sáng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 2,47 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp F): [m/z]: 177,0 $[M+H]^+$

Metyl 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)axetat (180)

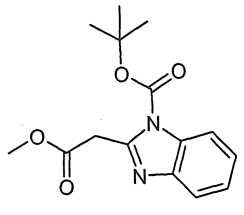


Thionyl diclorua (0,7 ml, 9,65 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa axit 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)axetic (179) (0,7 g, 3,97 mmol) trong MeOH (30 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này được rót vào $NaHCO_3$ bão hòa (40 ml) và được chiết bằng DCM (3 x 20 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 ml), được làm khô ($NaSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,65 g, 86%) là chất rắn dạng kem.

1H-NMR (CDCl3, 500 MHz): d[ppm]= 10,10 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp F): [m/z]: 191,2 $[M+H]^+$

Tert-butyl 2-(2-metoxy-2-oxoetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (181)



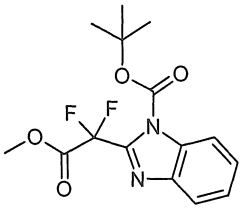
Theo cách tương tự với quy trình chung 4, metyl 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)axetat (180) (650 mg, 3,42 mmol), TEA (0,5 ml, 3,59 mmol), Boc_2O (890 mg, 4,11 mmol) và DMAP (84 mg, 0,68 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18

giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (940 mg, 95%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,69 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 291 $[M+H]^+$

Tert-butyl 2-(1,1-diflo-2-metoxy-2-oxoetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (182)

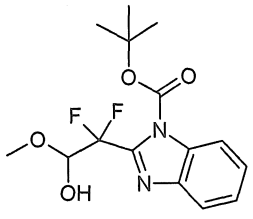


KHMDS (1,5 g, 7,61 mmol) trong THF (15 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. tert-Butyl 2-(2-metoxy-2-oxoetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (181) (0,74 g, 2,54 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút. Hỗn hợp kết hợp chứa 18-crown-6 (2,01 g, 7,61 mmol) và N-flo-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (2,2 g, 7,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. KHMDS bổ sung (0,75 g, 3,76 mmol) được bổ sung và được khuấy trong 20 phút. N-flo-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit bổ sung (1,1 g, 3,49 mmol) và 18-crown-6 (1 g, 3,78 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ để tạo ra tỷ lệ 1,6:1 sản phẩm được flo hóa bis:mono. NH_4Cl bão hòa (12 ml) được bổ sung sau đó bằng nước (20 ml). Lớp hữu cơ và nước được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô ($NaSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra chất bán rắn màu hồng (3 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% TBME / heptan sau đó bằng 100% TBME) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,47 g, 48%) là dầu màu vàng được để yên hóa rắn.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,00 - 7,81 (m, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,70 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 226,9 $[M-BOC+H]^+$

Tert-butyl 2-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metoxyetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (183)

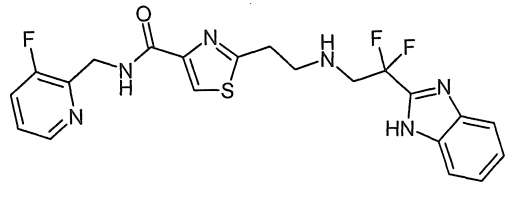


$NaBH_4$ (44 mg, 1,16 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa tert-butyl 2-(1,1-diflo-2-metoxy-2-oxoetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (182) (295 mg, 0,76 mmol) trong EtOH (3,5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ, được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt HCl 1M (0,5 ml). Nước (10 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($NaSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng (300 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (185 mg, 59%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,03 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 6,4, 4,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 329,05 $[M+H]^+$

4-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)-2,2-difloetyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 196)



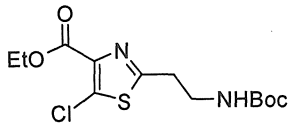
Tert-Butyl 2-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metoxyetyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (183) (160 mg, 0,4 mmol), 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (103) (136 mg, 0,49 mmol) và sàng phân tử được hoạt hóa trong toluen khô (3 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 125°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và $NaBH_4$ (40 mg, 1,06 mmol) được bổ sung sau đó bằng EtOH (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt HCl 1M (10 giọt). Khi sủi hết bọt, nước (10 ml) được bổ sung và sử dụng K_2CO_3 2M, độ pH được điều chỉnh đến 10. Hỗn hợp này được lọc và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($NaSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra chất rắn dạng dầu màu nâu (176 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) tạo ra chất rắn màu nâu (40 mg). Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế cơ bản tạo ra chất rắn màu vàng (21 mg). Tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% EtOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (12 mg, 6%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp D): [m/z]: 461,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 11 ở trên:

Quy trình chung 12: Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylat (184)



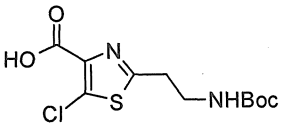
Dung dịch chứa etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1) (2 g, 6,66 mmol) và hexacloetan (1,49 g, 6,32 mmol) trong THF (140 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. NaHMDS 2M (7,0 ml, 14,0 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, được làm dừng bằng

NH_4Cl bão hòa (aq) và được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và phần còn lại được rửa bằng THF (50 ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được phân ra giữa EtOAc và NH_4Cl bão hòa (aq). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% EtOAc / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,47 g, 65%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 4,91 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 12H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 356,95 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185)

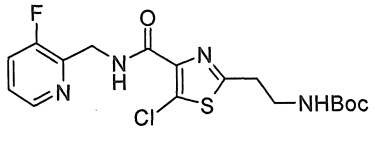


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, LiOH (739 mg, 30,84 mmol) và etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylat (184) (1,47 g, 4,41 mmol) trong THF (30 ml) / nước (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,35 g, định lượng) là dầu màu vàng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 4,92 (s, 1H), 3,58 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 328,9 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (186)

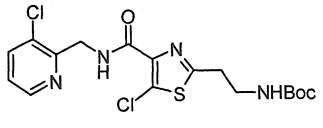


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (800 mg, 2,61 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (623 mg, 3,13 mmol), DIPEA (1,5 ml, 10,0 mmol), HATU (1,19 g, 3,0 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,08 g, 80%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% EtOAc / heptan). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,49 - 8,39 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 4,94 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H), 3,59 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 415 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (187)

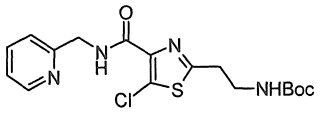


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (220 mg, 0,72 mmol), (3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (154,55 mg, 0,72 mmol), DIPEA (0,26 ml, 2 mmol), HATU (0,33 g, 0,85 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) / DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (360 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-60% EtOAc / heptan). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,66 (s, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 6,1Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 431,1 [M+H]+

Tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (188)



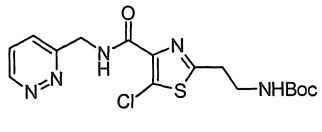
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (216 mg, 0,7 mmol), pyridin-2-ylmetanamin (0,09 ml, 0,84 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1 mmol), HATU (0,32 g, 0,84 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Pyridin-2-ylmetanamin (0,09 ml, 0,84 mmol), DIPEA (0,26 ml, 0 mol) và HATU (0,32 g, 0 mol) được bổ sung và phản ứng tiếp. Hợp chất ở tiêu đề (227 mg, 78%) được phân tách là dầu màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-100% EtOAc / heptan). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,4 Hz,

2H), 1,41 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 397,10 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (189)

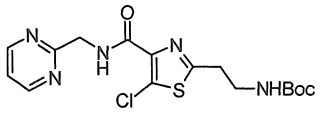


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (220 mg, 0,72 mmol), pyridazin-3-ylmetanamin (0,12 g, 1 mmol), DIPEA (0,31 ml, 2 mmol), HATU (0,41 g, 1 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (278 mg, 91%) là phần màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc / heptan, sau

đó 2-6% metanol/etyl axetat). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 398,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (190)

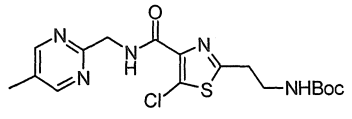


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (579 mg, 1,54 mmol), 1-(pyrimidin-2-yl)metanamin (0,14 g, 1,28 mmol), DIPEA (0,67 ml, 3,85 mmol), HATU (0,585 g, 1,54 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) / DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,483 g, 73 %) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc / heptan). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 398 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (191)



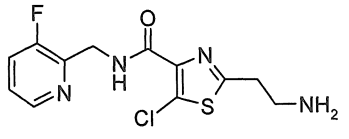
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (185) (556 mg, 1,48 mmol), (5-metylpyrimidin-2-yl)metanamin (0,14 g, 1,14 mmol), DIPEA (0,396 ml, 2,274 mmol), HATU (0,562 g, 1,478 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) / DMF (2 ml) tạo ra hợp chất

ở tiêu đề (577 mg, 92 %) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 70-100% EtOAc / heptan). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 8,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 412,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (192)

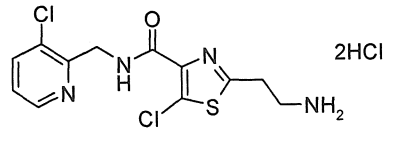


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (8 ml) và tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (186) (1 g, 2,41 mmol) trong MeOH (40 ml) ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất ở tiêu đề (703 mg, 93%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng bút tiêm SCX-2 (gradien rửa giải 100% DCM, sau đó bằng 100% MeOH và sau đó NH_3 7N/MeOH).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 314,95 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (193)

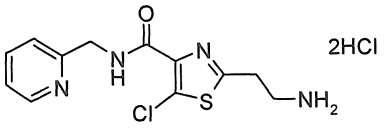


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (2 ml) và tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (187) (360 mg, 0,83 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất ở tiêu đề (320 mg, 95%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 331,1 $[M+H]^+$

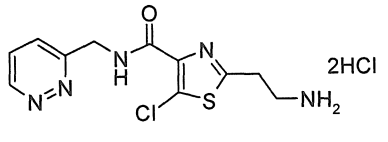
2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (194)



Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (2 ml) và tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (188) (260 mg, 0,66 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất ở tiêu đề (198 mg, 82%) là gôm màu vàng sẫm. Sản phẩm thô được sử dụng mà không tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,64 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,60 - 3,39 (m, 4H)

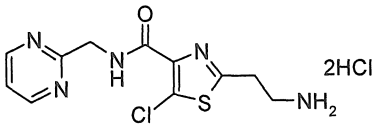
2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (195)



Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (1,86 ml) và tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (189) (278 mg, 0,65 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 60°C tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (296 mg) là gốc màu nâu nhạt. Hợp chất được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 298 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (196)

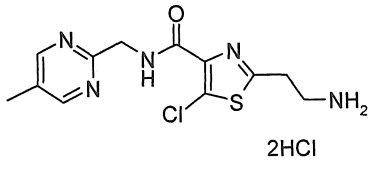


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (1,56 ml) và tert-butyl N-(2-{5-clo-4-[(pyrimidin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl}etyl)carbamat (190) (483 mg, 0,938 mmol) trong MeOH (3 ml) ở nhiệt độ 40°C tạo ra hợp chất ở tiêu đề (563 mg, 100%) là chất rắn màu be.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 297,9 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (197)

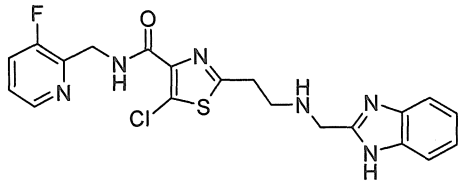


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (1,74 ml) và tert-butyl N-[2-(5-clo-4-{[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (191) (580 mg, 1,04 mmol) trong MeOH (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất ở tiêu đề (447 mg, 100%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,74 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 311,95 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 151)

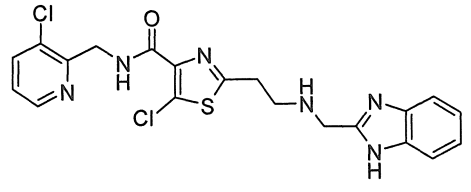


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (192) (143 mg, 0,37 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (70,1 mg, 0,48 mmol), $MgSO_4$ (200 mg) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (28 mg, 0,74 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (94 mg, 56%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 445,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 159)

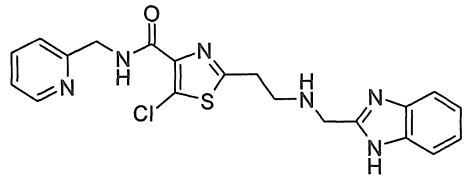


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (193) (320 mg, 0,79 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (127,3 mg, 0,87 mmol), DIPEA (0,32 ml, 2,0 mmol) và $MgSO_4$ (300 mg) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (191 mg, 52%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (q, J = 6,1, 5,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 461 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 160)

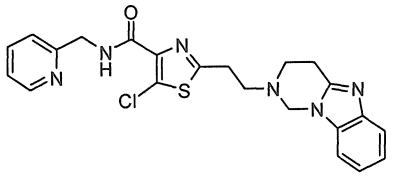


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (194) (190 mg, 0,51 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (113 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,3 ml, 2,0 mmol) và $MgSO_4$ (400 mg) trong DCM (10 ml) và MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (39 mg, 1,03 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (60 mg, 27%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 8,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J =7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 427,1 $[M+H]^+$

5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-2-(2-{1,8,12-triazatrixyclo[7,4,0,0²,7]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-12-yl}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 189)

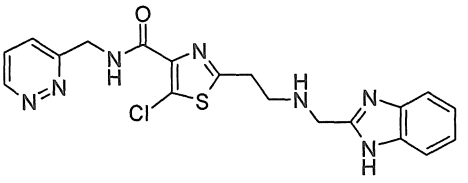


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-Aminoetyl)-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (194) (361,5 mg, 0,98 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (187,9 mg, 0,98 mmol), DBU (219 µl, 1,47 mmol) trong MeCN (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tạo ra hỗn hợp chứa các hợp chất trung gian được alkyl hóa mono và bis được tách bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / EtOAc sau đó bằng 0-10% MeOH / DCM). Hợp chất trung gian được alkyl hóa mono (5-clo-2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit) (66,0 mg, 0,135 mmol) được phản ứng tiếp với bột sắt (15,1 mg, 0,270 mmol) trong AcOH (1 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (61 mg, 25%) là dầu màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

^{1}H NMR (Axeton-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,53 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 453,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 161)

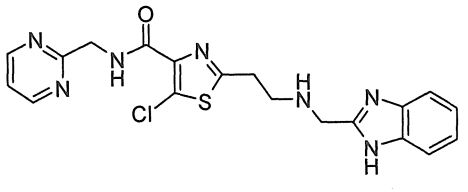


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (195) (296 mg, 0,8 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (151,7 mg, 1,04 mmol), DIPEA (0,42 ml, 2,0 mmol) và $MgSO_4$ (400 mg) trong DCM (10 ml) và MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (96 mg, 28%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,18 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 9,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz,1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (p, J = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 428 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 175)

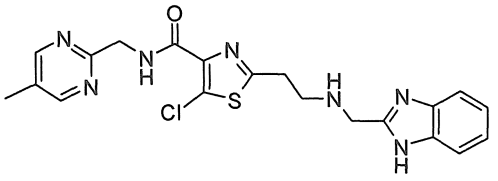


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (196) (563 mg, 0,94 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (178 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,654 ml, 0,74 mmol) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (53 mg, 1,41 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (224 mg, 54%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,20 (br s, 1H), 8,80 - 8,74 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 (br s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 428,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-5-clo-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 178)

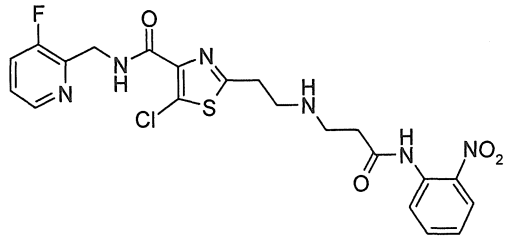


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (197) (223 mg, 0,52 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (99 mg, 0,68 mmol), DIPEA (0,363 ml, 2,09 mmol) và $MgSO_4$ (400 mg) trong MeOH (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (30 mg, 0,78 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (120 mg, 52%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,21 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 - 8,57 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 2H), 4,61 - 4,56 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,26 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 442 $[M+H]^+$

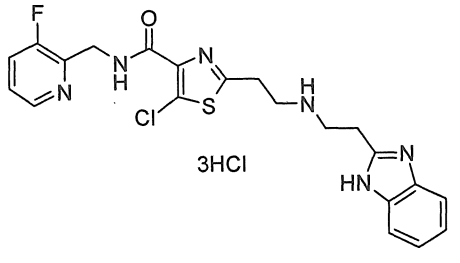
5-Clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (198)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (192) (700mg, 2,22 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (470 mg, 2,45 mmol) được kết hợp trong MeCN (40 ml) và DBU (0,37 ml, 2,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trực tiếp trên silic oxit. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (390 mg, 25%) là chất rắn màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 507 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 154)

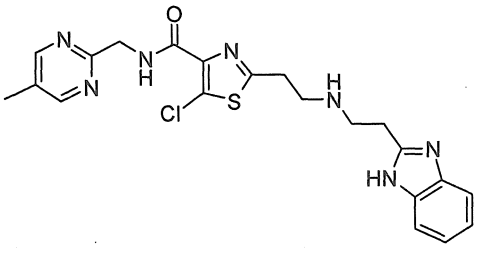


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (198) (390 mg, 0,77 mmol) và bột sắt (172 mg, 3 mmol) trong AcOH (5 ml) ở nhiệt độ 90°C trong 30 phút tạo ra sản phẩm thô. Phần còn lại được phun qua phiến silic oxit, gradien rửa giải 0,5-40% MeOH / DCM sau đó 20% NH_3 7M trong MeOH / DCM, sau đó tinh chế thêm bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra sản phẩm yêu cầu là bazơ tự do. Phần còn lại được hòa tan lại trong MeOH (10 ml) và được xử lý bằng HCl 12M (1 ml) trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ nghiêm ngặt trong chân không để tạo ra hợp chất đích là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (D_2O, 500 MHz): d[ppm]= 8,33 - 8,30 (m, 1H), 7,87 (ddd, J = 9,6, 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 7,59 (dt, J = 7,5, 4,2 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 6,3, 3,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 6H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H). Lưu ý rằng tín hiệu benzylic CH_2 bị che khuất bởi D2O

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 459,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-5-clo-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 182)

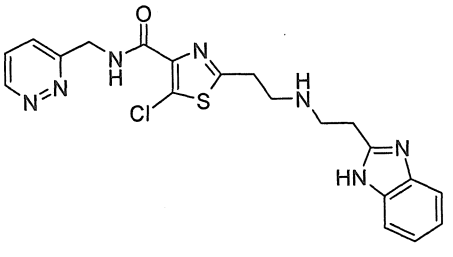


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-[(5-metylpyrimidin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (197) (0,223 g, 0,522 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,090 g, 0,47 mmol) và DBU (0,171 ml, 1,148 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian (355 mg, 0,46 mmol) còn được phản ứng với bột sắt (104 mg, 1,86 mmol) trong AcOH (5 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 2,5 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (6 mg, 3%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,54 (s, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 3,15 - 3,10 (m, 4H), 2,28 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 456,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-5-clo-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 183)

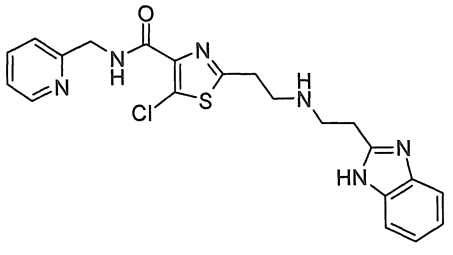


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (195) (255mg, 0,689 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (132 mg, 0,689) và DBU (0,154 ml, 1,03 mmol) trong MeCN (5 ml) tạo ra hợp chất trung gian (112 mg, 0,16 mmol) còn được phản ứng với bột sắt (18 mg, 0,33 mmol) trong AcOH (1 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 2,5 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (6,4 mg, 8,5%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) sau đó bằng HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 9,08 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 440,4 $[M-H]^-$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 184)

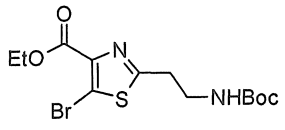


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-5-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (194) (361,6 mg, 0,978 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (187,9 mg, 0,978 mmol), DBU (0,219 ml, 1,467 mmol) trong MeCN (5 ml) tạo ra hợp chất trung gian (180 mg, 0,26 mmol) còn được phản ứng với bột sắt (29 mg, 0,54 mmol) trong AcOH (1 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8,8 mg, 7,5%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,47 (ddd, J = 5,0, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 439,3 $[M-H]^-$

Etyl 5-brom-2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (199)

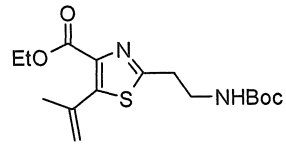


Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1) (1,56 g, 5,19 mmol) và 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetracloetan (1,86 g, 10,0 mmol) được hòa tan trong THF (60 ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. NaHMDS 2M (5,45 ml) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (aq) (30 ml) và được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 100 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 10-50% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,62 g, 80%) là dầu không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 4,91 (s, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,50 – 1,42 (m, 12H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 400,9 / 402,85 $[M+H]^+$

2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (200)

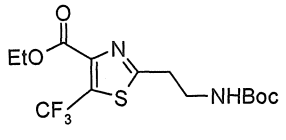


Etyl 5-brom-2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (199) (626 mg, 1,65 mmol), $PdCl_2$(dppf) (120 mg, 0,17 mmol) và K_2CO_3 (460 mg, 3,0 mmol) được hòa tan trong MeCN (18 ml) và nước (18 ml) trong nitơ và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,38 ml, 1,98 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 80 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 10-60% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (558 mg, 99%) là dầu màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,23 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t,J = 7,2 Hz, 3H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 341,05 $[M+H]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (201)



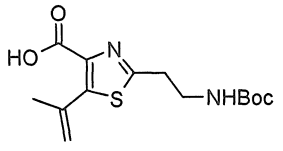
Etyl 5-brom-2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (199) (0,54 g, 1,43 mmol) được hòa tan trong DMF (30 ml) trong nitơ và đồng(I) iot (1,36 g, 7,0 mmol), triphenylarsan (0,14 ml, 0,57 mmol), Pd_2dba_3 (0,065 g, 0,07 mmol) và metyl diflo(flosulfonyl)axetat (0,23 ml, 1,85 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần còn lại được phân ra giữa EtOAc và $NaHCO_3$ bão hòa (aq). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 80 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng

gradien 10-60% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,447 g, 84%) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 4,92 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 391 $[M+Na]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (202)

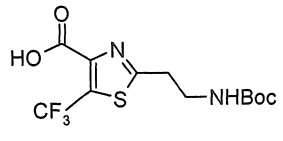


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (200) (550 mg, 1,62 mmol) và LiOH (390 mg, 16,0 mmol) trong THF (20 ml) và nước (20 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (569 mg, định lượng) là dầu màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 5,41 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 312,9 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (203)

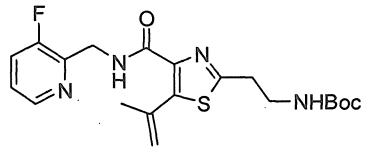


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (201) (447 mg, 1,21 mmol) và LiOH (320 mg, 13,0 mmol) trong THF (15 ml) và nước (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (365 mg, 88%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 4,81 (s, 1H), 3,53 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (br s, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 362,95 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (204)

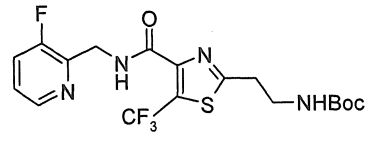


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (202) (569 mg, 1,82 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (435 mg, 2,19 mmol), DIPEA (1,11 ml, 6,0 mmol) và HATU (830 mg, 2,0 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (544 mg, 71%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 - 8,43 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 421,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (205)



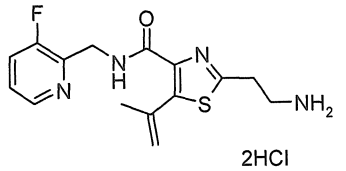
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (203) (365 mg, 1,07 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (256,2 mg, 1,29 mmol), DIPEA (0,65 ml, 4 mmol) và HATU (490 mg, 1,3 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp

chất ở tiêu đề (344 mg, 72%) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-30% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,49 (s, 1H), 8,35 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,77 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,54 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 449,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (206)

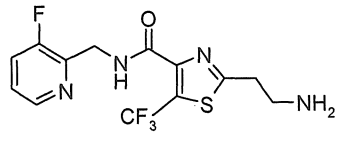


2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (204) (544 mg, 1,29 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (486 mg, 94%) là chất rắn màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 321 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (207)



2HCl

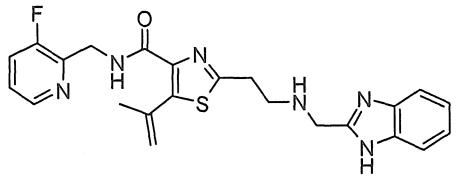
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (205) (347 mg, 0,77 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (330 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 9,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,74 (ddd, J = 10,1, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,8,

1,5 Hz, 2H), 3,42 - 3,22 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 349 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 177)

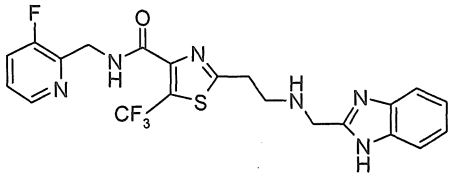


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (206) (260 mg, 0,66 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (96,6 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,0 mmol) và $MgSO_4$ (300 mg) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (500 mg, 1,3 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (148 mg, 50%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,19 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 451,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 176)

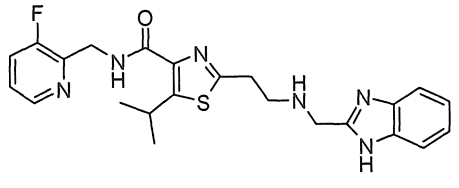


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (207) (130 mg, 0,31 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (67,6 mg, 0,46 mmol), DIPEA (0,16 ml, 0,93 mmol) và $MgSO_4$ (300 mg) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (23 mg, 0,62 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (81 mg, 55%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,21 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,65 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,22 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 479,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 180)

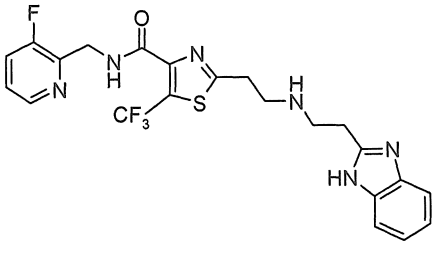


2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 177) (120 mg, 0,27 mmol), và paladi trên cacbon (10%, 28 mg, 0,027 mmol) được kết hợp trong EtOH (10 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong không khí chứa hydro trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phiến Celite và phần còn lại được rửa bằng MeOH. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (68 mg, 56%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,20 (s, 1H), 8,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 4,24 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 453,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 186)

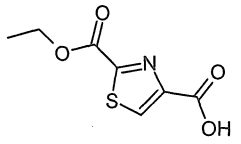


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-(triflometyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (207) (242 mg, 0,57 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (110,4 mg, 0,57 mmol) và DBU (0,301 ml, 2 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (56 mg, 1 mmol) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4 mg, 2%) sau khi hai chất tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản và cuối cùng tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 9,9, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 493,1 $[M+H]^+$

Axit 2-(Etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (216)

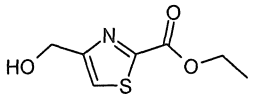


Axit 3-Brom-2-oxopropanoic và etyl amino(thioxo)axetat trong THF (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm giảm trong chân không để tạo ra chất rắn màu cam. Chất rắn được nghiền nhỏ với Et_2O, được lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,54 g, 62,8%) là chất rắn không màu.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 13,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 201,90 $[M+H]^+$

Etyl 4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-carboxylat (217)

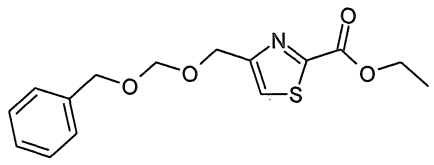


Isobutyl cloformat (1,16 ml, 8,95 mmol) được bổ sung vào huyền phù được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa axit 2-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (216) (1,5 g, 7,46 mmol) và TEA (1,25 ml, 8,95 mmol) trong THF (60 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phiến Celite và $NaBH_4$ (0,705 g, 18,64 mmol) được bổ sung vào dịch lọc và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch Na_2CO_3 nước bão hòa và được khuấy trong 10 phút, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 40-50% EtOAc-Heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,734 g, 52,6%) là chất rắn tinh thể.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) d[ppm]= 7,85 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 5,8, 0,8 Hz, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 187,90 $[M+H]^+$

Etyl 4-{[(benzyloxy)metoxy]metyl}-1,3-thiazol-2-carboxylat (218)

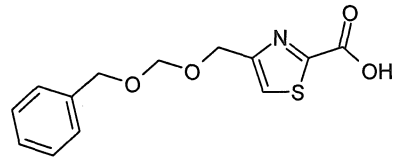


NaH (60%, 0,106 g, 2,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa etyl 4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-carboxylat (217) (0,415 g, 2,22 mmol) trong THF (20 ml) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. [(Clometoxy)metyl]benzen (0,416 g, 2,66 mmol) được bổ sung và phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua 3 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung NH_4Cl nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 30-50% EtOAc-Heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,392 g, 48,9%) là dầu không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) d[ppm]= 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,1, 3H).

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 307,95 $[M+H]^+$

Axit 4-{[(Benzyloxy)metoxy]metyl}-1,3-thiazol-2-carboxylic (219)

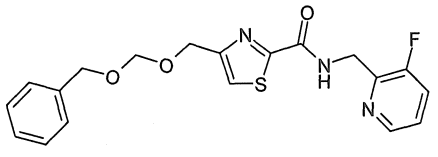


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, LiOH (64 mg, 1,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-{[(benzyloxy)metoxy]metyl}-1,3-thiazol-2-carboxylat (218) (85%, 0,39 g, 1,28 mmol) trong THF (5 ml), MeOH (5 ml) và nước (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,35 g, 88,4%) là dầu không màu.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) d[ppm]= 7,95 (s, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (s, 1H).

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 279,95 $[M+H]^+$

4-{[(Benzyloxy)metoxy]metyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-carboxamit (220)

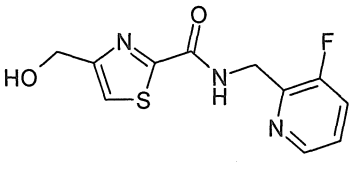


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 4-{[(benzyloxy)metoxy]metyl}-1,3-thiazol-2-carboxylic (219) (0,350 g, 1,25 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,374 g, 1,88 mmol), DIPEA (0,89 ml, 5,01 mmol) và HATU (0,714 g, 1,88 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,381 g, 76,1%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH-DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) d[ppm]= 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 7H), 4,90 (s, 2H), 4,86 - 4,82 (m, 2H), 4,80 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 388,05 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-carboxamit (221)



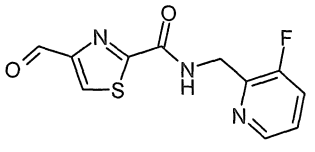
TFA (1 ml, 13,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa 4-{[(benzyloxy)metoxy]metyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-carboxamit (220) (0,185 g, 0,48 mmol) trong DCM (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại tạo thành được hòa tan trong EtOAc (5 ml) và được rửa bằng

$NaHCO_3$ nước bão hòa (20 ml), nước muối (10 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5% MeOH-DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,085 g, 73,2%) là bột không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,45 - 8,41 (m, 1H), 8,36 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 6,0 Hz, 1H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 267,95 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-4-formyl-1,3-thiazol-2-carboxamit (222)

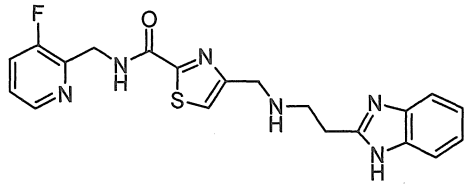


IBX (189 mg, 0,70 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-carboxamit (221) (60 mg, 0,22 mmol) trong MeCN (5 ml) và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite. Dung dịch được hấp thụ trực tiếp trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5% MeOH-DCM). Sản phẩm này được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 30-50% EtOAc-Heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (56 mg, 94%) là chất rắn không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 10,10 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,46 - 8,44 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H)

HPLCMS (ESI+): [*m/z*]: 265,95 $[M+H]^+$

4-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-2-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 205)



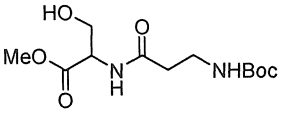
Dung dịch chứa N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-4-formyl-1,3-thiazol-2-carboxamit (222) (56 mg, 0,21 mmol) trong DCE (1mL) được bổ sung vào huyền phù chứa 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etan-1-amin dihydroclorua (50 mg, 0,21 mmol) và DIPEA (147 µl, 0,84 mmol) trong DCE (2 ml). Sàng phân tử 4Å được hoạt hóa được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó được lọc và dịch lọc được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong MeOH (10 ml) và được làm mát đến nhiệt độ 0°C. $NaBH_4$ (12 mg, 0,32 mmol) được bổ sung, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ, sau đó được làm dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa (aq) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản tạo ra hợp chất ở tiêu đề (44 mg, 51%) là bọt không màu.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,31 (dt, J = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (ddd, J = 9,8, 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,36 (dt, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,13 – 3,07 (m, 4H).

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 411,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 12 ở trên:

Quy trình chung 13: metyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-3-hydroxypropanoat (223)



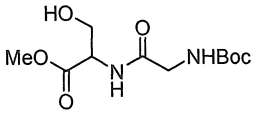
TEA (8,38 ml, 60,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh (0°C) chứa metyl serinat hydroclorua (1:1) (8,5 g, 54,6 mmol) trong DCM (250 ml) trong nitơ. N-

(tert-butoxycacbonyl)-beta-alanin (10,3 g, 54,6 mmol) và DCC (12,4 g, 60,1 mmol) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 19 giờ. Dung môi được làm bay hơi và EtOAc (250 ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C và được khuấy trong 20 phút, được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được bay hơi để tạo ra chất rắn trắng đục dạng sáp (21,7 g). Chất rắn được hòa tan trong MeOH (200 ml) và silic oxit (300 ml thể tích) được bổ sung. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất được tải khô trên silic oxit. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20% EtOAc / heptan (2 L), 40% EtOAc / heptan (4 L), 80% EtOAc / heptan (2 L) sau đó bằng EtOAc (8 L) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10,4 g, 64,4%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 6,62 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,65 (dt, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 - 3,33 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,48 (td, J = 5,8, 2,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 291 $[M+H]^+$

Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}acetamido)-3-hydroxypropanoat (224)

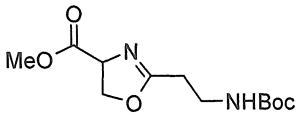


Theo cách tương tự với quy trình chung 13, metyl serinat hydroclorua (3 g, 19,28 mmol), TEA (2,96 ml, 21,21 mmol), N-(tert-butoxycacbonyl)glyxin (3,38 g, 19,28 mmol) và DCC (4,38 g, 21,21 mmol) trong DCM (100ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,5 g, 69%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 20-100% EtOAc / heptan.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,77 - 4,60 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,48 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 298,95 $[M+Na]^+$

Quy trình chung 14: metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (225)

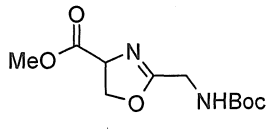


Metyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-3-hydroxypropanoat (223) (98%, 10,42 g, 35,17 mmol) được hòa tan trong DCM khan (280 ml) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể CO_2 / MeCN (nhiệt độ xấp xỉ -50°C) và được khuấy trong 30 phút. DAST (5,58 ml, 42,21 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong 2,25 giờ. K_2CO_3 (4,86 g, 35,17 mmol) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy trong 20 phút, trước khi được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được nhúng trong bể nước và nước (60 ml) được bổ sung thận trọng (xảy ra sự sủi bọt) vào hỗn hợp phản ứng sau đó bằng NaOH 2M (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp 10 phút và các lớp sau đó được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10,3 g) là dầu màu cam. Sản phẩm thô được thực hiện ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 5,14 (s, 1H), 4,72 (ddt, J = 10,3, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 8,7, 7,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,6, 8,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,48 (td, J = 6,2, 1,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 273 $[M+H]^+$

Metyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (226)



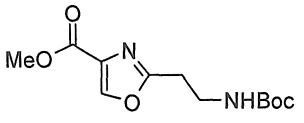
Theo cách tương tự với quy trình chung 14, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}acetamido)-3-hydroxypropanoat (224) (2,5 g, 7,42 mmol) và

DAST (1,18 ml, 8,9 mmol) trong DCM (70 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,02 g, định lượng) là dầu màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,12 (s, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 2H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 258,95 $[M+H]^+$

Quy trình chung 15: metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylat (227)

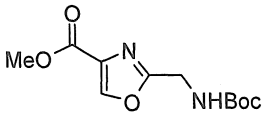


Brom(triclo)metan (10,4 ml, 105,56 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (225) (93,2%, 10,28 g, 35,19 mmol) trong DCM khan (300 ml) trong nitơ được làm mát đến nhiệt độ 0°C. DBU (15,75 ml, 105,56 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2,5 giờ. Axit xitric nước bão hòa (25 ml) được bổ sung sau đó bằng nước (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 10 phút. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 100 ml). Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu sẫm (14,6 g). Dầu thô được tải khô trên silic oxit bằng MeOH (200 ml). Nguyên liệu thô được lọc qua phiến silic oxit [gradien rửa giải bằng heptan (2 x 500 ml), 25% EtOAc / heptan (2 x 500 ml) và 50% EtOAc / heptan (11 x 500 ml)] để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (8,63g) là dầu màu vàng được để yên hóa rắn.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,16 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 293,0 $[M+Na]^+$

Metyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (228)

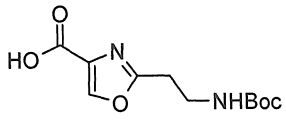


Theo cách tương tự với quy trình chung 15, metyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (226) (2,02 g, 7,43 mmol), DBU (3,33 ml, 22,29 mmol) và brom(triclo)metan (2,2 ml, 22,29 mmol) trong DCM (75 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,04 g, 55%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-100% TBME / heptan.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,19 (s, 1H), 5,19 (br. s, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 278,95 $[M+Na]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (229)

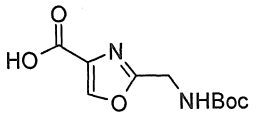


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, LiOH (1,02 g, 42,76 mmol) và metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylat (227) (97%, 6,62 g, 23,76 mmol) trong THF (100 ml), và nước (25 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,8 g, 79%) là bột màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,62 (s, 1H), 6,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 2H, bị che khuất một phần bởi đỉnh HOD), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 278,9 $[M+Na]^+$

Axit 2-({[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (230)

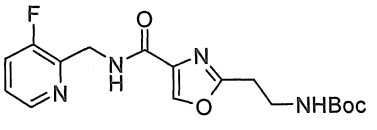


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (228) (1,04 g, 4,06 mmol) và LiOH (0,15 g, 6,09 mmol) trong THF / nước (20 ml / 5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,07 g, định lượng) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,29 (s, 1H), 5,39 (br. s, 1H), 4,54 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 265 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (231)

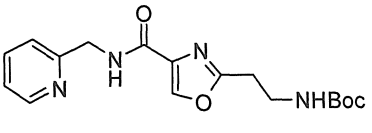


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (229) (3,78 g, 14,75 mmol), HATU (6,17 g, 16,23 mmol), (DIPEA) (8,48 ml, 48,68 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (2,94 g, 14,75 mmol) trong THF / nước (100 ml / 40 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,83 g, 87%) là chất rắn màu vàng lấp lánh sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 (s, 2H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H, tín hiệu bị che khuất một phần bởi đỉnh HOD), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 365,0 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}etyl)carbamat (232)

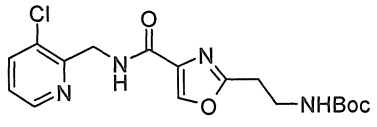


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (229) (4 g, 15,61 mmol), DIPEA (5,44 ml, 31,22 mmol), HATU (8,9 g, 23,41 mmol), pyridin-2-ylmetanamin (2,41 ml, 23,41 mmol) trong DMF (65 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (6,03 g) là dầu nhớt màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 2H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 347,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (233)

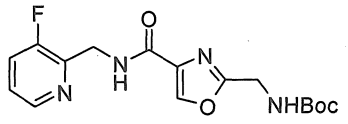


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (229) (295 mg, 0,76 mmol, 66%), (3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (246 mg, 1,14 mmol), TEA (0,1 ml, 0,76 mmol) và HATU (0,43 g, 1,14 mmol) trong DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (202 mg, 59%, 85% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,58 – 8,45 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 4H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 381,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)metyl]carbamat (234)

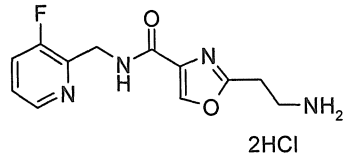


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)-1,3-oxazol-4-carboxylic (230) (0,5 g, 2,06 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,41 g, 2,06 mmol), DIPEA (1,19 ml, 6,81 mmol) và HATU (0,86 g, 2,27 mmol) trong THF (15 ml) và DMF (6 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,744 g, 98%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-100% EtOAc / heptan.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,56 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 351,0 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235)

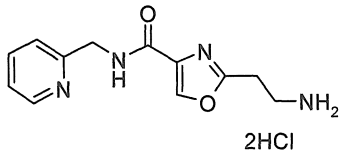


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (231) (4,83 g, 12,86 mmol), HCl 4M trong 1,4-dioxan (50 ml) và DCM (80 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,61 g) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,13 (br. s, 3H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 5,8, 1,4 Hz, 2H), 3,25 (app. q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp F): [*m/z*]: 265,1 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (236)

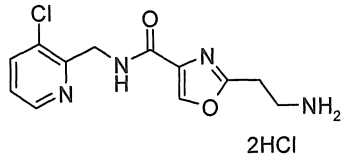


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}etyl)carbamat (232) (90%, 6,03 g, 15,68 mmol), HCl 12M (26,13 ml) trong MeOH tạo ra hợp chất ở tiêu đề (5,78 g) là bọt dạng kem.

1H-NMR (Metanol-d4, 250 MHz): d[ppm]= 8,80 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 1H), 8,62 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 246,9 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (237)

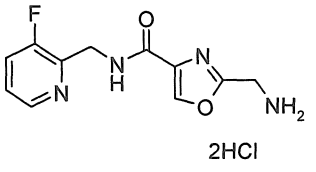


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (233) (85%, 202 mg, 0,45 mmol), MeOH (5 ml) và HCl 4M trong dioxan (1,65 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (125 mg, 62%) là chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,16 (m, 2H).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 281,1 $[M+H]^+$

2-(Aminometyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (238)

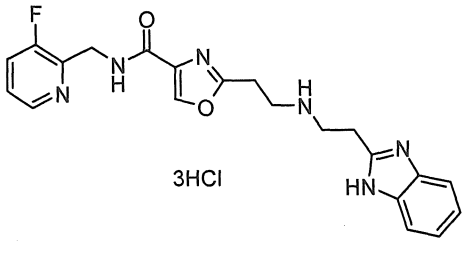


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)metyl]carbamat (234) (744 mg, 2,02 mmol) và HCl 4M trong 1,4-dioxan (15 ml) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (668 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,79 (s, 1H), 8,73 (br. s, 3H), 8,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp F): [*m/z*]: 251,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 127)



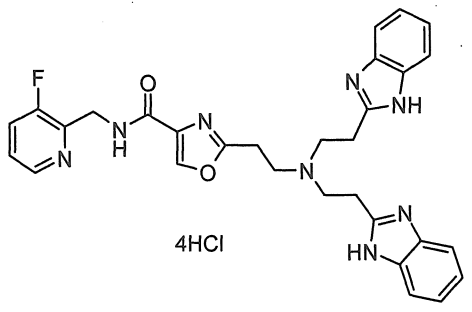
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (1 g, 2,97 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,63 g, 3,26 mmol) và DBU (1,5 ml, 10,08 mmol) trong MeCN (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (0,5 g) trong AcOH (10 ml) trong nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH trong DCM) tạo ra 2-

(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit. Bazơ tự do được hòa tan trong MeOH (10 ml) và được xử lý bằng hydro clorua 12M (1,5 ml). Dung môi sau đó được bay hơi nghiêm ngặt trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (333 mg, 22%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (D_2O, 500 MHz): d[ppm]= 8,34 - 8,30 (m, 2H), 7,86 (ddd, J = 9,6, 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, J = 4,3 Hz,4H), 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 409,1 $[M+H]^+$

2-(2-{bis[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit tetrahydroclorua (Hợp chất ví dụ số 128)

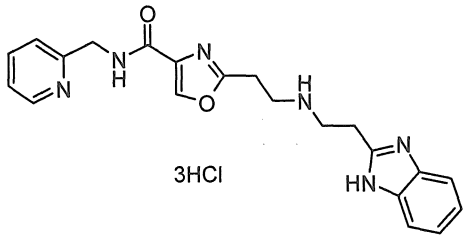


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 127) (305 mg, 0,9 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (216 mg, 1 mmol) và DIPEA (3,15 ml, 18mmol) trong DMF (5ml) tạo ra hợp chất bazơ tự do tiêu đề sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản. Bazơ tự do được xử lý bằng HCl 12M (0,5 ml) trong MeOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là tetrahydroclorua sal (5 mg, 0,8%) là gốc màu nâu.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 7,4, 0,6 Hz, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 553,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 171)

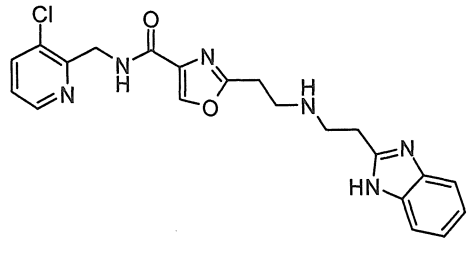


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (236) (86%, 1,2 g, 3,25 mmol), DBU (1,46 ml, 9,76 mmol) và *N*-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,69 g, 3,58 mmol) trong MeCN (30 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô, còn được phản ứng với bột sắt (0,52 g) trong AcOH (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,22 g, 12%) là chất rắn màu nâu nhạt.

1H-NMR (D_2O), 500 MHz): d[ppm]= 8,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,81 (dt, J = 6,2, 3,2 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 6,2, 3,3 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 6H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 391,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 173)



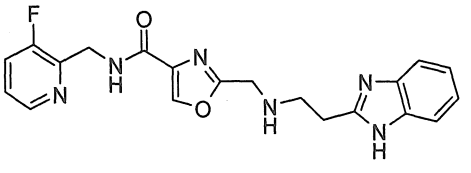
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (237) (75%, 120 mg, 0,25 mmol), DBU (76 µl, 0,51 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (48 mg, 0,25

mmol) trong MeCN (5ml) tạo ra hợp chất trung gian thô, còn được phản ứng với bột sắt (36,9 mg) trong AcOH (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,6mg, 3%) là màng trong sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,44 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 425,2 $[M+H]^+$

2-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 206)

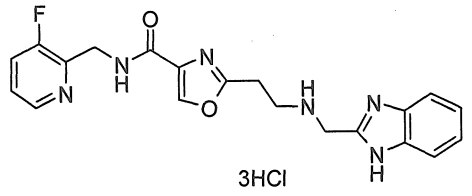


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(aminometyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (238) (300 mg, 0,93 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (196 mg, 1,02 mmol) và DBU (471,1 µl, 3,16 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (156 mg, 2,79 mmol) trong AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (20 mg, 27%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 2-20% MeOH / DCM.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 395,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 126)

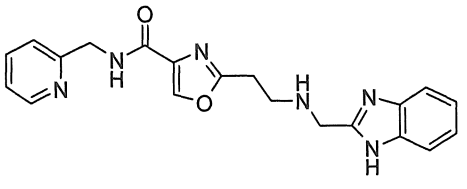


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (100 mg, 0,3 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (43,3 mg, 0,3 mmol), DIPEA (0,207 ml, 1,19 mmol) và $MgSO_4$ khan (200 mg) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (17 mg, 0,45 mmol) tạo ra hợp chất bazơ tự do sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản. Phần còn lại được hòa tan lại trong MeOH (5 ml) và được xử lý bằng HCl 12M (1 ml) trong 30 phút để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (64 mg, 42%) là chất rắn hút ẩm màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,57 (dd, J = 5,4, 0,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 7,88 (ddt, J = 13,4, 8,9, 4,1 Hz, 3H), 7,68 (td, J = 6,3, 5,5, 2,1 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 395,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 137)

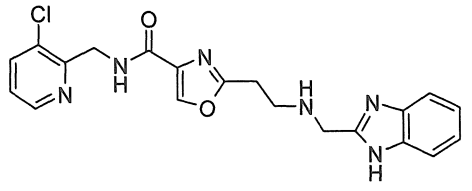


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (236) (430 mg, 1,31 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (229 mg, 1,57 mmol) và DIPEA (0,91 ml, 5,23 mmol) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (74 mg, 1,96 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (380 mg, 77%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-20% MeOH / DCM.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 2H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 377,2 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 141)

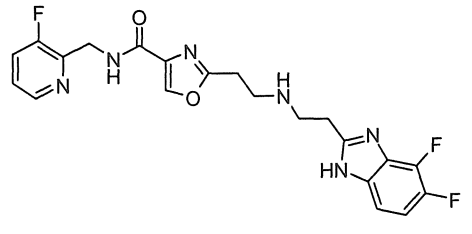


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (237) (118 mg, 0,31 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (54 mg, 0,37 mmol) và DIPEA (0,216 ml, 1,24 mmol) trong MeOH (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (18 mg, 0,46 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (51 mg, 40%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,41 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 411,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4,5-Diflo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 257)

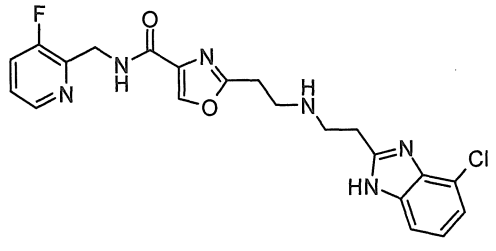


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (350 mg, 1,04 mmol), N-(2,3-diflo-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (K10) (250 mg, 1,10 mmol) và DBU (465 µl, 3,11 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian (193 mg) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM). Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (88 mg, 1,57 mmol) trong AcOH (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (14 mg, 8%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,55 - 8,47 (m, 2H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 445,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4-Clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 226)

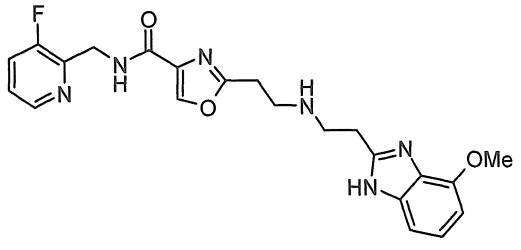


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (340 mg, 1,01 mmol), N-(3-clo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (H) (245 mg, 1,08 mmol) và DBU (147 µl, 0,98 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (81 mg, 1,45 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (31 mg, 19%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 (m, 2H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 443,1 $[M+H]^+$

N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(2-{[2-(4-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 227)

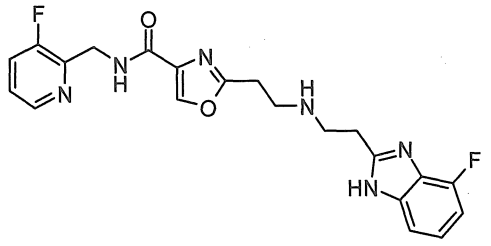


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (301 mg, 0,89 mmol), N-(2-metoxy-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (I) (198 mg, 0,89 mmol) và DBU (0,4 ml, 2,68 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-10% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (86 mg) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2 mg, 1%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 3,14 - 3,05 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 228)

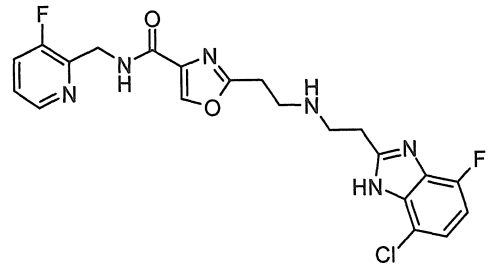


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (200 mg, 0,59 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (198 mg, 0,89 mmol) và DBU (266 µl, 1,78 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh bằng gradien rửa giải 0-10% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (114 mg) trong AcOH (2 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 5%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM) và sắc ký nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-4% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 427,1 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(7-Clo-4-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 247)



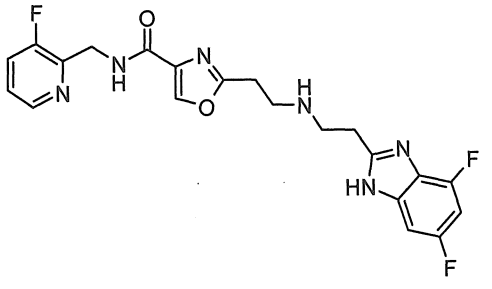
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (300 mg, 0,89 mmol), N-(6-clo-3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K2) (272 mg, 0,89 mmol) và DBU (0,398 ml, 2,67

mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-15% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (145 mg) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (7 mg, 2%) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-35% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký cột kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH / DCM) và phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 6H), 3,07 - 3,03 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [m/z]: 461,1 [M+H]+

2-(2-{[2-(4,6-Diflo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 249)

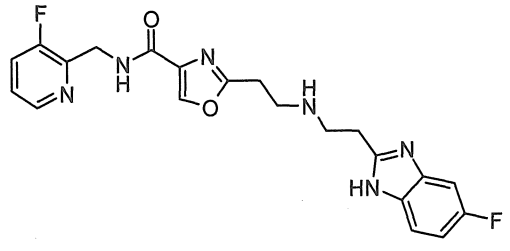


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (500 mg, 1,48 mmol), N-(2,4-diflo-6-nitrophenyl)prop-2-enamit (K4) (338 mg, 1,48 mmol) và DBU (0,664 ml, 4,45 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien 0-20% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (145 mg) trong AcOH (4ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (23 mg, 8%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,53 - 8,46 (m, 2H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,7, 1,4 Hz, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 445,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(5-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 250)

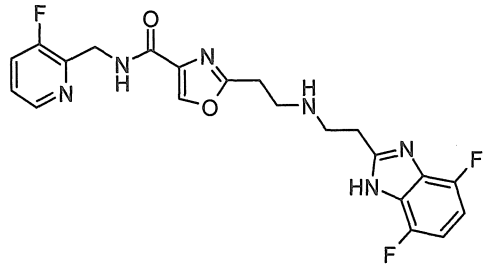


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (1,07 g, 2,59 mmol, 82% tinh khiết), N-(5-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (J) (0,54 g, 2,59 mmol) và DBU (1,28 ml, 8,54 mmol) trong MeCN (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ tạo ra hỗn hợp thô chứa sản phẩm cộng được alkyl hóa mono : bis (1:1,4) (1,1 g) còn được phản ứng với bột sắt (0,52 g) trong AcOH (8 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (90 mg, 9%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM), sau đó bằng sắc ký cột nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-2% MeOH / DCM), sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) và phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,52 - 8,47 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 5,7, 1,3 Hz, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 427,2 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4,7-Diflo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 251)

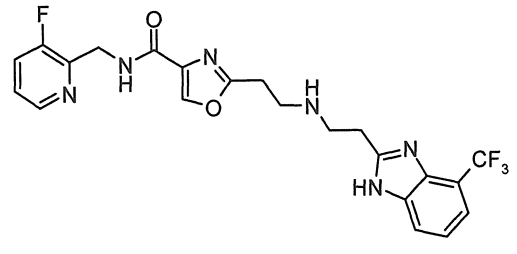


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (400 mg, 1,19 mmol), N-(3,6-diflo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K6) (316 mg, 1,20 mmol) và DBU (0,53 ml, 3,56 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-20% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian này được phản ứng tiếp với bột sắt (230 mg) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (63 mg, 14%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM) sau đó bằng kp-NH sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,52 - 8,46 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 8H).

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 445,2 $[M+H]^+$

N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-[2-({2-[4-(triflometyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]etyl}amino)etyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 256)



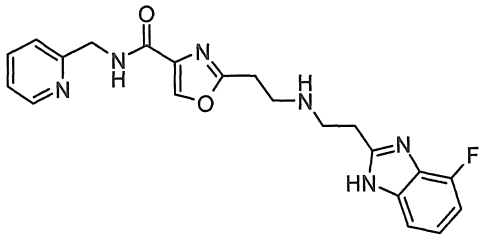
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (300 mg, 0,89 mmol), N-[2-nitro-6-(triflometyl)phenyl]prop-2-enamit (K8) (272 mg, 0,90 mmol) và DBU (398 µl, 2,67

mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất thô được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien 0-10% MeOH trong DCM. Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (177 mg) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (99 mg, 26%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-25% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-6% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,53 - 8,47 (m, 2H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 4H), 3,00 - 2,93 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 477,4 $[M+H]^+$

2-(2-{[2-(4-flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 236)

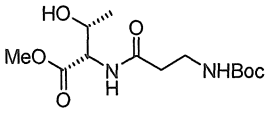


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (236) (350 mg, 0,95 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (206 mg, 0,95 mmol), DBU (1,0 ml, 2,85 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hỗn hợp thô được tinh chế một phần bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH / DCM). Hỗn hợp này được phản ứng tiếp với bột sắt (136 mg) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (9 mg, 4%) là chất rắn màu nâu nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM), sắc ký cột nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) và phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 6H), 3,08 - 3,02 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 409,1 $[M+H]^+$

Metyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-3-hydroxybutanoat (315)

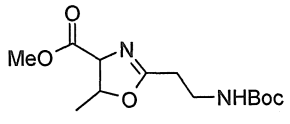


Theo cách tương tự với quy trình chung 13, metyl L-threoninat hydroclorua (1:1) (11 g, 64,9 mmol), N-(tert-butoxycacbonyl)-beta-alanin (12,3 g, 64,9 mmol), TEA (9,94 ml, 71,3 mmol) và DCC (14,7 g, 71,3 mmol) trong DCM (250 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (16,4 g, 72,4%, 87% tinh khiết) là dầu màu vàng nhớt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc/ heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 6,35 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (qd, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 291,05 $[M+H]^+$

Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (316)

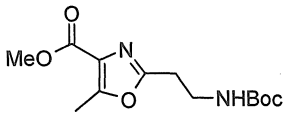


Theo cách tương tự với quy trình chung 14, metyl 2-(3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}propanamido)-3-hydroxybutanoat (315) (1 g, 2,87 mmol, 87% tinh khiết), DAST (0,45 ml, 3,44 mmol) và K_2CO_3 (0,79 g, 5,73 mmol) trong DCM khan

(25 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,61 g, 67%) là dầu màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,22 (br s, 1H), 4,87 (dq, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 10,1, 1,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylat (317)

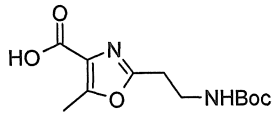


Theo cách tương tự với quy trình chung 15, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (316) (0,61 g, 1,98 mmol), brom(triclo)metan (0,59 ml, 5,95 mmol) và DBU (0,89 ml, 5,95 mmol) trong DCM (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,42 g, 71%) là dầu màu cam sẫm được để yên hóa rắn sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 4,94 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 284,95 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic (318)

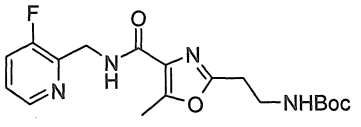


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylat (317) (0,42 g, 1,42 mmol), LiOH (0,067 g, 2,84 mmol) trong THF (8 ml) và nước (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,4 g, 98%) là dầu màu cam nhạt được để yên hóa rắn.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 12,72 (s, 1H), 6,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H) [đỉnh CH_3 bị che khuất bởi đỉnh DMSO]

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 293,00 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (319)

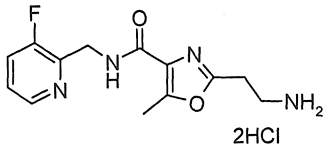


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic (318) (0,4 g, 1,39 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,415 g, 2,09 mmol), DIPEA (0,8 ml, 4,59 mmol) và HATU (0,79 g, 2,09 mmol) trong DMF (6 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,653 g, 79%, 64% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,44 - 8,30 (m, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 6,97 (br s, 1H), 4,60 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 379,05 $[M+H]^+$

2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (320)



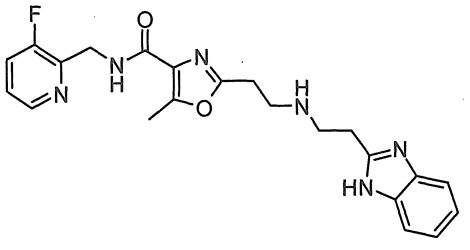
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)etyl]carbamat (319) (0,65 g, 1,10 mmol, 64% tinh khiết) và HCl 12M (1,16 ml, 11,04 mmol) trong MeOH (10 ml) tạo ra hợp chất

ở tiêu đề (0,51 g, 76% tinh khiết) là chất rắn màu trắng đục hút ẩm. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8,55 (dd, J = 5,3, 1,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,2, 7,3 Hz, 3H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H) [CH_2 peak bị che khuất bởi the H_2O]

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 279,2 $[M+H]^+$

N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-2-[2-({2-[(2-nitrophenyl)carbamoyl]etyl}amino)etyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 230)



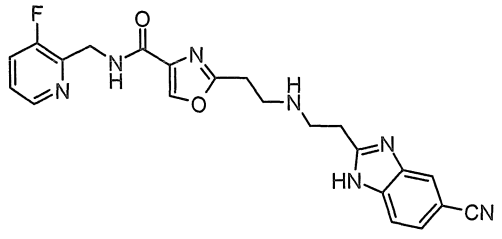
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (320) (0,51 g, 1,11 mmol, 76% tinh khiết), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,4 g, 2,09 mmol) và DBU (0,69 ml, 4,59 mmol) trong MeCN (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ tạo ra hỗn hợp chứa sản phẩm cộng được alkyl hóa mono : bis (1:3,6) còn được phản ứng với bột sắt (0,31 g) trong AcOH (3,5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,12 g, 20%) là chất rắn xanh lá cây nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM), sau đó bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM) và cuối cùng tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ từ 0-30% MeOH / DCM).

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8,33 - 8,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 4,65 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 6H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 423,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 12 ở trên:

2-(2-{[2-(5-xyano-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 265)



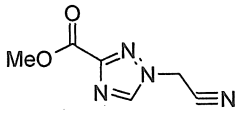
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (235) (400 mg, 1,19 mmol) và N-(4-xyano-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (K12) (325 mg, 1,49 mmol) và DBU (0,53 ml, 3,56 mmol) trong MeCN (12 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (239 mg, 4,28 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (24 mg, 5%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 8H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 434,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 13 ở trên:

Metyl 1-(xyanometyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (239)

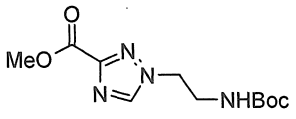


Metyl 1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (5 g, 39,34 mmol) và 2-bromaxetonitril (2,7 ml, 39,34 mmol) trong DMF (45 ml) được khuấy trong 5 phút. K_2CO_3 (5,44 g, 39,34 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Dung

môi được làm bay hơi trong chân không, nước (20 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng EtOAc (8 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng 5% LiCl nước (2 x 20 ml), nước muối (2 x 20 ml), được làm khô (MgSO4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hỗn hợp chứa chất đồng phân vùng (1,5:1) là dầu màu nâu sẫm (5,27 g). Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 10 đến 100% EtOAc / heptan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,5g, 45%) là dầu màu nâu nhạt được để yên hóa rắn.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,30 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,94 (s, 3H)

Metyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (240)

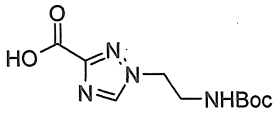


Metyl 1-(xyanometyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (239) (1 g, 6,02 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (2,63 g, 12,04 mmol) và TEA (1,7 ml, 12,04 mmol) trong EtOH (30 ml) được khuấy trong 5 phút trước khi 10% paladi trên cacbon (128 mg, 0,602 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy dưới khí hydro trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và gốc được rửa bằng EtOH (30 ml). Dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu bắt đầu kết tinh đứng yên (1,95 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0 đến 100% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,35 g, 69,7%) là chất rắn màu nâu nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,13 (s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (app q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 271,1 $[M+H]^+$

Axit 1-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (241)

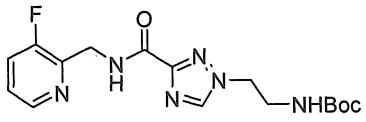


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, LiOH (0,11 g, 4,72 mmol) và metyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (240) (0,87 g, 2,69 mmol) trong THF (20 ml) / nước (5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,71 g, 100%) là chất rắn dạng kem. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,54 (s, 1H), 6,97 (br s, 1H), 4,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,34 (app q, J = 5,8 Hz, 2H) bị che khuất bởi đỉnh H_2O, 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 257,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(3-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]carbamat (242)

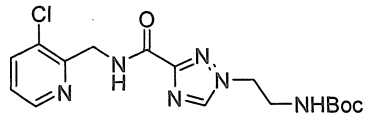


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (241) (0,5 g, 1,95 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,58 g, 2,93 mmol), DIPEA (1,7 ml, 9,76 mmol), HATU (1,11 g, 2,93 mmol) trong DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,55 g, 76%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký cột nhanh thứ hai (rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (app q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 365,15 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(3-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]carbamat (243)

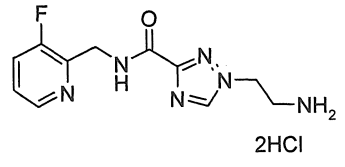


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (241) (0,58 g, 2,26 mmol), (3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (0,732 g, 3,4mmol), HATU (1,29 g, 3,4 mmol), DIPEA (1971 µl, 11,32 mmol) trong DMF (11 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,87 g, 96%) là bọt màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien từ 0 đến 10% MeOH / DCM.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (app q, J = 6,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 381,05 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit dihydroclorua (244)

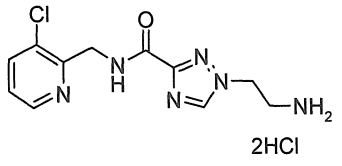


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (2,48 ml) và tert-butyl N-[2-(3-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]carbamat (242) (0,54 g, 1,49 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,52 g, 100%) là bọt màu trắng đục. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,43 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (q, J = 5,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 265,05 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit dihydroclorua (245)

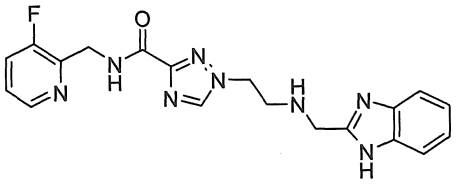


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (3,6ml) và tert-butyl N-[2-(3-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]carbamat (243) (0,87g, 2,17mmol) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,84g, 99%) là bọt màu cam nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,69 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 280,95 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 169)



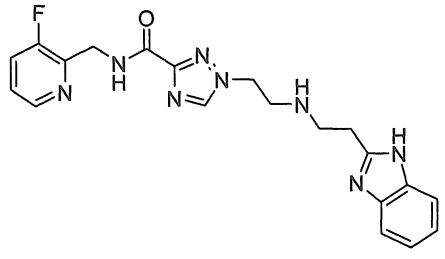
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1H-1,3-Benzodiazol-2-carbaldehyt (104 mg, 0,71 mmol), 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit dihydroclorua (244) (200 mg, 0,59 mmol) và DIPEA (0,41 ml,

2,37 mmol) trong MeOH (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (32 mg, 0,86 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (79 mg, 34%) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70 (app t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,49 (br d, J = 38,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 395,2 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 181)



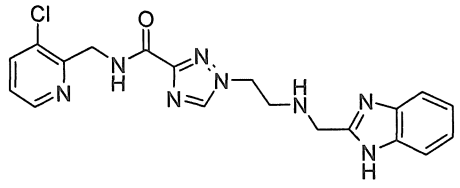
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, DBU (0,39 ml, 2,58 mmol), 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit dihydroclorua (244) (300 mg, 0,86 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (165 mg, 0,86 mmol) trong MeCN (14 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất trung gian thô (0,364 g) là hỗn hợp chứa sản phẩm cộng được alkyl hóa mono:bis (2:1). Hỗn hợp này được hòa tan trong AcOH (5 ml), sắt (112 mg) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (20 mg, 11%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (x 2) (KP-NH, rửa giải bằng gradien 0-30% MeOH / DCM và 5-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,43 - 7,38 (m,

1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (dt, J = 12,3, 6,0 Hz, 4H), 2,94 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 409,3 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 170)



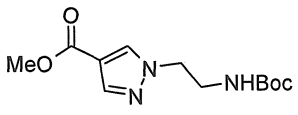
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1H-1,3-Benzodiazol-2-carbaldehyt (156 mg, 1,07 mmol), 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit dihydroclorua (245) (350 mg, 0,89 mmol) và DIPEA (0,62 ml, 3,56 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ, sau đó $NaBH_4$ bổ sung (50,5 mg, 1,34 mmol) được bổ sung tạo ra hợp chất ở tiêu đề (190 mg, 52%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (br d, J = 37,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 411,3 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 14 ở trên:

Metyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (246)

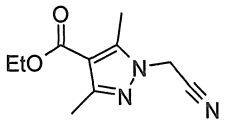


DIAD (9,39 ml, 43,61 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa metyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (5 g, 39,65 mmol), tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamat (6,13 ml, 39,65 mmol) và PPh_3 (11,44 g, 43,61 mmol) trong THF (300 ml). Phản ứng sau đó được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (150 ml) và các lớp tách ra. Lớp nước được chiết bằng cách sử dụng EtOAc (3 x 150 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 15-100% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (11,3 g, 68%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [m/z]: 270,1 $[M+H]^+$

Etyl 1-(xyanometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (247)

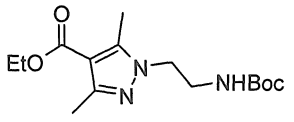


Hỗn hợp chứa etyl 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (2 g, 11,89 mmol), bromaxetonitril (1,24 ml, 17,84 mmol), K_2CO_3 (3,29 g, 23,78 mmol) và axeton (6 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Bromaxetonitril (0,828 ml, 11,89 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C dưới bức xạ vi sóng trong tiếp 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, phần còn lại được hấp thụ trong nước (100 ml) và được chiết bằng EtOAc (5 x 50 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-20% MeOH / DCM tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,22 g, 71%) là chất rắn màu cam.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 5,42 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 207,95 $[M+H]^+$

Etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (248)

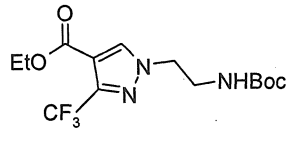


Huyền phù chứa etyl 1-(xyanometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (247) (2,22 g, 9,64 mmol), BOC anhydrit (4,21 g, 19,27 mmol), TEA (2,69 ml, 19,27 mmol) và paladi trên cacbon (10% khối lượng, 0,103 g, 0,964 mmol) trong EtOH (100 ml) được khuấy trong không khí chứa hydro trong 28 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần còn lại được rửa bằng MeOH. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được phân ra giữa nước (100 ml) và EtOAc (50 ml). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 70-100% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,52 g, 51%) là chất rắn màu nâu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 6,90 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,21 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 - 1,28 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 312,45 $[M+H]^+$

Etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (248)



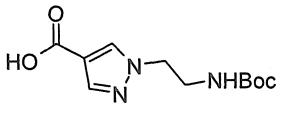
Dung dịch chứa etyl 3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (3 g, 14,41 mmol), tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamat (2,45 ml, 15,85 mmol) và PPh_3 (4,16 g, 15,85 mmol) trong THF (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. (2-

hydroxyetyl)carbamat (2,45 ml, 15,85 mmol) bổ sung được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ tiếp theo. Phản ứng được làm dừng bằng nước (30 ml) và được chiết vào EtOAc (3 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi tạo ra chất rắn màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-80% TBME / heptan) tạo ra phần còn lại được tinh chế lại bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-60% TBME / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,19 g, 21%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,97 (s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 - 4,27 (m , 2H), 3,59 (app q, J = 5,9 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 374 $[M+Na]^+$

Axit 1-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (249)

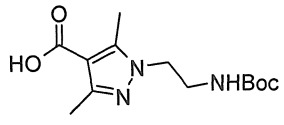


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, LiOH (0,72 g, 30,08 mmol) và 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (246) (54%, 5 g, 10,03 mmol) trong THF (80 ml) và nước (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,6 g, 96,5%). Hợp chất được sử dụng mà không tinh chế.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 (app q, J = 5,5 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 19,0 Hz, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 255,95 $[M+H]^+$

Axit 1-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (250)

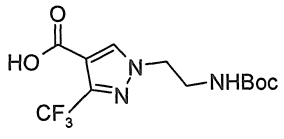


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (247) (1 g, 2,58 mmol, 80% tinh khiết) và LiOH (0,37 g, 15,49 mmol) trong THF (60 ml) và nước (30 ml) ở nhiệt độ 70°C tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,417 g, 52%, 90% tinh khiết) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,02 (s, 1H), 6,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 284,05 $[M+H]^+$

Axit 1-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (251)

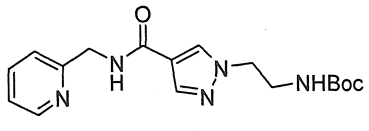


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, LiOH (0,241 g, 10,08 mmol) và etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (248) (89%, 1,18 g, 2,99 mmol) trong THF / nước (25 ml / 8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,54 g, 45%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,03 (s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,36 - 4,18 (br m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 346,1 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1H-pyrazol-1-yl}etyl)carbamat (252)



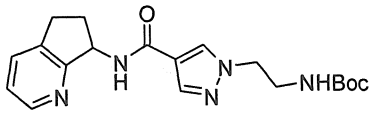
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (249) (0,50 g, 1,96 mmol), 1-

(pyridin-2-yl)metanamin (0,30 ml, 2,94 mmol), DIPEA (1,0 ml, 5,88 mmol) và HATU (1,12 g, 2,94 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,647 g, 56%, 59% tinh khiết) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 3:2 EtOAc / heptan và 100% EtOAc). Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,68 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 346,3 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-{2-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}carbamat (253)

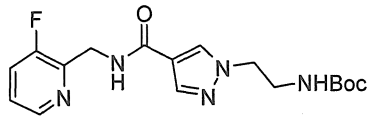


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (249) (0,7 g, 2,74 mmol), 5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-amin hydroclorua (0,7 g, 4,11 mmol), DIPEA (1,4 ml, 8,23 mmol) và HATU (1,56 g, 4,11 mmol) trong DMF (15 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,709 g, 70%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 80-100 % EtOAc / heptan).

1H-NMR (MeOD-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,95 (dt, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 2,66 (ddt, J = 11,3, 8,1, 3,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 372,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (254)



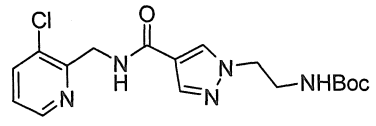
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (249) (0,35 g, 1,3 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,46 g, 1,95 mmol), DIPEA (1,13 ml, 6,51 mmol) và HATU (0,74 g, 1,95 mmol) trong DMF (7 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,4 g, 82%) là bọt màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% MeOH / EtOAc).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,78 (dd, J = 4,4 và 1,2 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 364,40 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat

(255)



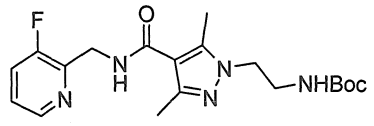
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (249) (0,7 g, 2,74 mmol), (3-clopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (0,89 g, 4,11 mmol), DIPEA (2,39 ml, 13,71 mmol) và HATU (1,56 g, 4,11 mmol) trong DMF (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,79 g, 76%) là dầu màu nâu nhớt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% MeOH / EtOAc). Dầu được để yên hóa rắn.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,48 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,78

(d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,59 (app q, J = 5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 380,4 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (256)

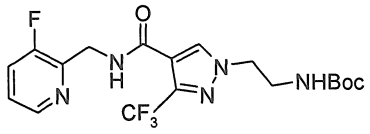


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (250) (0,42 g, 1,33 mmol, 90% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,47 g, 2,0 mmol), DIPEA (1,16 ml, 6,67 mmol) và HATU (0,76 g, 2,0 mmol) trong THF (15 ml) và DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,40 g, 77%) là chất rắn lấp lánh không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 60-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 392,1 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (257)

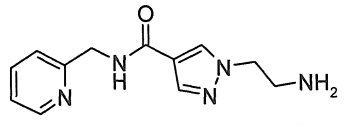


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (251) (90%, 0,54 g, 1,53 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,23 g, 1,8 mmol), DIPEA (0,87 ml, 5,01 mmol) và HATU (0,57 g, 1,5 mmol) trong DMF (3 ml) và THF (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,646 g, 65%) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 4,80 (dd, J = 4,3, 1,2 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (app q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 432,1 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (258)



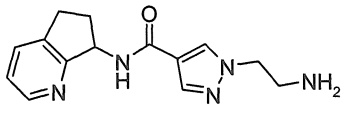
2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (6,5 ml) và tert-butyl N-(2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1H-pyrazol-1-yl}etyl)carbamat (252) (0,647 g, 1,11 mmol, 59% tinh khiết) trong MeOH (6,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,513 g, định lượng) là dầu màu vàng nhạt. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 9,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,78 (m, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 246 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (259)

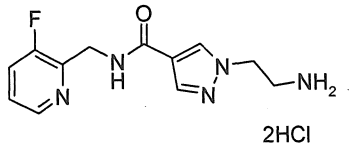


2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (3,2 ml) và tert-butyl N-{2-[4-({5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}carbamat (253) (0,709 g, 1,909 mmol) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,745 g, định lượng) là chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d4): d[ppm]= 8,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 6,0 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,18 (dt, J = 17,0, 8,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 272,05 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (260)



2HCl

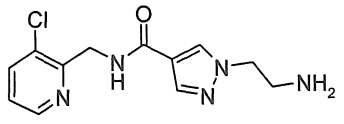
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (3,67 ml) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (254) (0,4 g, 1,1 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,38 g, định lượng) là bọt dạng kem. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (br s, 3H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H),

7,43 - 7,39 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (app h, J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 264,05 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (261)



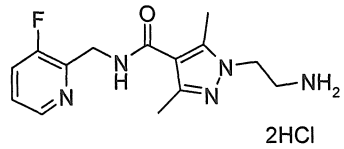
2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (6,5 ml) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3-clopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (255) (0,79 g, 1,97 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,7 g, 95%) là chất rắn màu be. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,69 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 279,9 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (262)



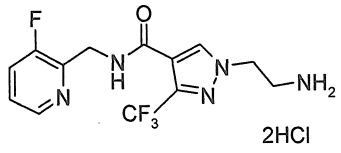
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (256) (0,4 g, 1,02 mmol) và HCl 12M (1,7 ml) trong MeOH (5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,399 g, 93% tinh khiết) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500MHz): d[ppm]= 8,64 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 4,86 - 4,85 (m, 2H), 4,34 – 4,29 (m, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 292 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (263)

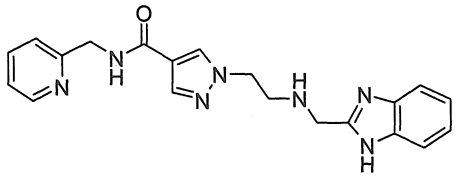


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (2,1 ml) và tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl]carbamat (257) (80%, 0,68 g, 1,26 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,588 g, 93,4%) là chất rắn màu hồng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,5, 1,3 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,69 (s, 7H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 332,2 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 92)



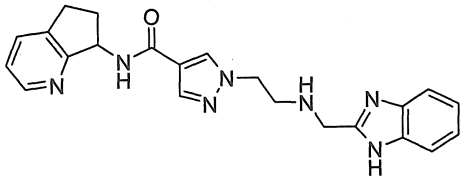
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (258) (256 mg, 0,805

mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (129 mg, 0,885 mmol) và DIPEA (0,70 ml, 4,02 mmol) trong MeOH (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 65 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (46 mg, 1,21 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (58 mg, 19%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 376,2 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 132)

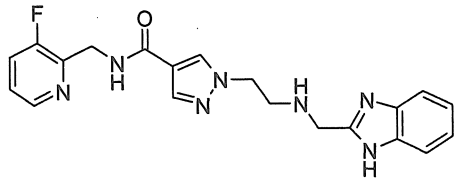


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (259) (150 mg, 0,38 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (67 mg, 0,46 mmol) và DIPEA (0,267 ml, 1,53 mmol) trong MeOH (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (22 mg, 0,57 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (23 mg, 15%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 5,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,08 - 3,04 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 402,1 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 145)

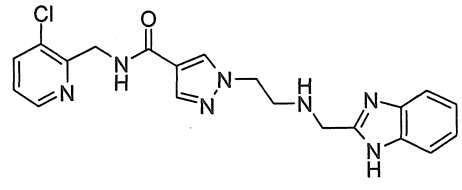


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (260) (200 mg, 0,59 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (104 mg, 0,71 mmol) và DIPEA (0,41 ml, 2,38 mmol) trong MeOH (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (32,7 mg, 0,87 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (91 mg, 40%) là màng không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (br s, 1H), 8,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,57 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (br s, 2H), 2,96 (app br s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 394,1 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 138)

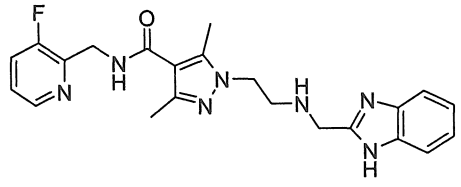


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (261) (200 mg, 0,54 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (94,5 mg, 0,65 mmol) và DIPEA (0,38 ml, 2,16 mmol) trong MeOH (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (30,6 mg, 0,81 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (127 mg, 56%) là bọt màu xanh lá cây nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 - 7,41 (br m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 410,2 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 142)

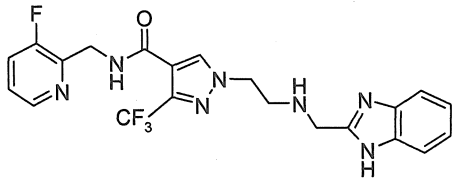


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (262) (150 mg, 0,384 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (73 mg, 0,499 mmol), DIPEA (0,268 ml, 1,537 mmol) và $MgSO_4$ (100 mg) trong MeOH (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (22 mg, 0,576 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (14 mg, 9%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 7,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 4,59 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 422,3 $[M+H]^+$

1-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 156)

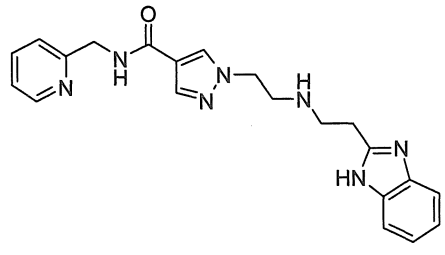


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (263) (81%, 100 mg, 0,20 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (35 mg, 0,24 mmol) và DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (22 mg, 0,6 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (12 mg, 13%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,12 (t, 2H), 4,71 - 4,45 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 462,1 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 109)



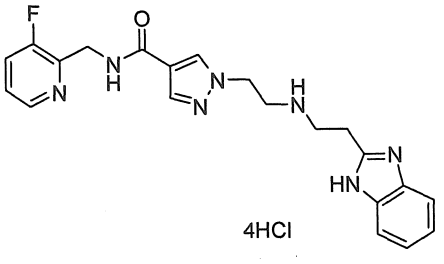
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, 1-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (258) (250 mg, 0,79 mmol),

2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol hydroclorua (340 mg, 1,58 mmol) và DIPEA (2,1 ml, 11,8 mmol) trong DMF (7,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 ngày để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (17 mg, 5%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó bằng sắc ký cột nhanh (KP-NH) sử dụng 4:6 EtOAc / heptan đến 100% EtOAc sau đó 20% MeOH: 80% DCM sau đó bằng HPLC điều chế (MeCN / nước, 2 mM NH_4HCO_3).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,10 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 4H), 2,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 390,2 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit tetrahydroclorua (Hợp chất ví dụ số 111)

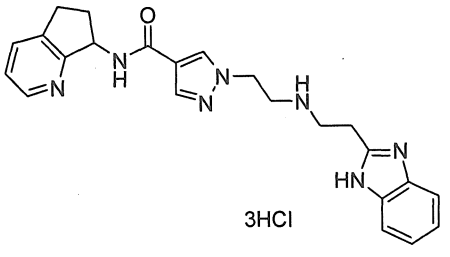


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (260) (0,7 g, 2,08 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol (0,451 g, 2,499 mmol) và DIPEA (5,4 ml, 31,23 mmol) trong DMF (15 ml) ở nhiệt độ 30°C trong 6 ngày tạo ra sản phẩm này là bazơ tự do (63 mg) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / EtOAc) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản. Sản phẩm bazơ tự do được hòa tan trong MeOH (3 ml) và HCl 12M (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (65 mg, 5,6%) là chất rắn màu nâu.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 3H), 7,63 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,72 (d, J = 7,6 Hz, 6H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 408,2 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 131)

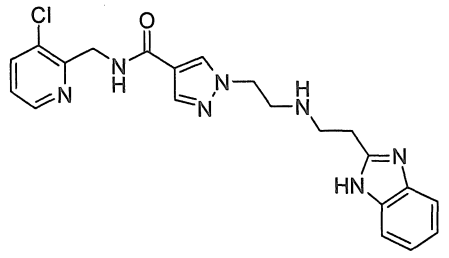


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, 1-(2-aminoetyl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (259) (0,2 g, 0,51 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol hydroclorua (0,13 g, 0,61 mmol) và DIPEA (0,44 ml, 2,55 mmol) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong 21 giờ tạo ra sản phẩm bazơ tự do (55 mg) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản. Sản phẩm bazơ tự do sau đó được hòa tan trong MeOH (3 ml) và HCl 12M (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,049 g, 18%) là chất rắn màu nâu.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 5,80 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,64 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 6H), 3,34 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 416,1 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 144)

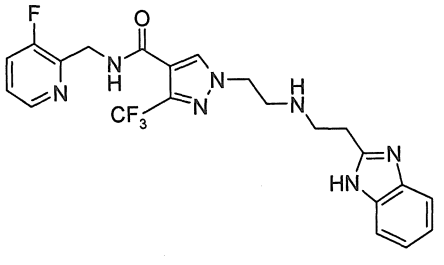


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-clopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (261) (0,45 g, 1,28 mmol), 2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol (0,28 g, 1,53 mmol) và DIPEA (3,3 ml, 19,14 mmol) trong DMF (7 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong 90 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (112 mg, 21%) là màng không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,10 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,38 (br m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 4H), 2,93 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 424,1 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 162)



Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, DBU (62,94 µl, 0,42 mmol), 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (263) (81%, 140 mg, 0,28 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (52,84 mg, 0,27 mmol) trong MeCN (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16

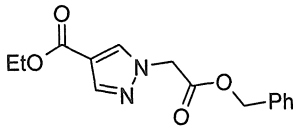
giờ tạo ra phần còn lại (0,160 g) là hỗn hợp chứa sản phẩm cộng được alkyl hóa mono:bis (1:1).

Phần còn lại được hòa tan trong AcOH (4 ml). Sắt (0,03 g) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh và được pha loãng bằng nước (5 ml). Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá lạnh và được bazơ hóa đến pH 12 sử dụng NaOH 10M. Nước (10 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng $CHCl_3$:IPA (4:1, 4 x 30 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 5-10% MeOH / DCM sau đó bằng 0-10% 7 N NH_3 trong MeOH / DCM) sau đó bằng tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản tạo ra hợp chất ở tiêu đề (19 mg, 13,9%) là dầu không màu.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,11 (br s, 1H), 8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (br m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (br m, 2H), 4,59 - 4,55 (m, 2H), 4,26 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,94 - 2,89 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 476,2 $[M+H]^+$

Etyl 1-[2-(benzyloxy)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (268)

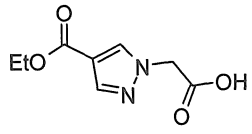


Benzyl bromaxetat (2,82 ml, 18 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù được làm lạnh bằng đá chứa etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (2,3 g, 16 mmol) và K_2CO_3 (3,4 g, 25 mmol) trong DMF (20 ml). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dietyl ete (100 ml) và được rửa bằng nước (2 x 40 ml) và nước muối (5 x 20 ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-100% DCM / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,57 g, 33%) là dầu không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 288,95 $[M+H]^+$

Axit 2-[4-(Etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetic (269)

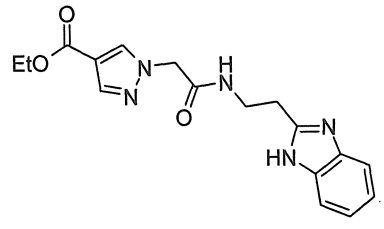


Huyền phù chứa etyl 1-[2-(benzyloxy)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (268) (1,57 g, 5,44 mmol) và paladi trên cacbon (10% khối lượng, 0,590 g, 0,55 mol) trong EtOH (50 ml) được khuấy trong không khí chứa hydro trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua phiến Celite và phần còn lại được rửa bằng MeOH. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,99 mg, 92%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 198,9 $[M+H]^+$

Etyl 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]carbamoyl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (270)



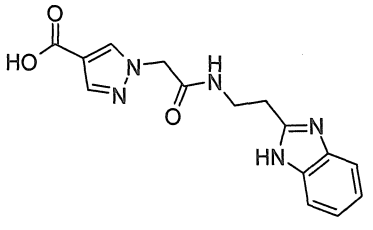
Theo cách tương tự với quy trình chung 6, HATU (1,1 g, 2,88 mmol), axit 2-[4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetic (269) (0,476 g, 2,4 mmol), 2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etan-1-amin dihydroclorua (0,62 g, 2,64 mmol) và DIPEA (1,67 ml, 9,61 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu

đề (0,676 g, 82%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng gradien rửa giải 0-8% MeOH / DCM).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (q, J = 5,9 Hz, 3H), 3,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 342,1 $[M+H]^+$

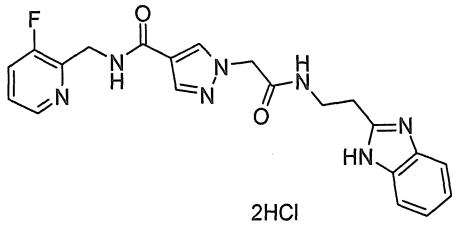
Axit 1-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]carbamoyl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (271)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]carbamoyl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (270) (667 mg, 1,95 mmol) và LiOH (140 mg, 5,85 mmol) trong THF / nước (30 ml / 4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (420 mg) là phần màu trắng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 314 $[M+H]^+$

1-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]carbamoyl}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 117)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 1-({[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]carbamoyl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thô (271) (200 mg), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (140 mg, 0,7 mmol), DIPEA (0,44 ml, 2,55 mmol) và

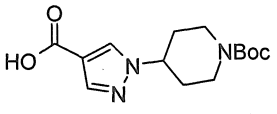
HATU (290 mg, 0,76 mmol) trong THF (10 ml) và DMF (2 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề là bazơ tự do sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản. Bazơ tự do được chuyển thành muối di HCl (28 mg, 9%) sau khi xử lý bằng HCl 12M (1 ml) trong MeOH (5 ml).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,76 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 7,67 (dt, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 6,2, 3,4 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,79 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 422,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 15 ở trên:

Axit 1-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrazol-4-carboxylic (272)

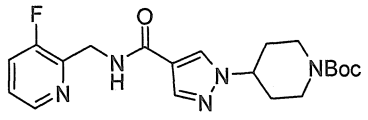


Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (0,2 g, 1,427 mmol), tert-butyl 4-[(metylsulfonyl)oxy]piperidin-1-carboxylat (0,362 g, 1,296 mmol) trong DMF (5 ml) được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và NaH (0,234 g, 5,85 mmol) được bổ sung từng phần. Khi khí dừng sinh ra, phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 26 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được làm dừng bằng nước (15 ml) và được làm bay hơi đến khi khô. Nước (40 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 15 ml). Lớp nước được axit hóa bằng $KHSO_4$ bão hòa đến pH 3 và được chiết bằng EtOAc (4 x 20 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,331 g, 79%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,79 (qd, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 318,0 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 4-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (273)

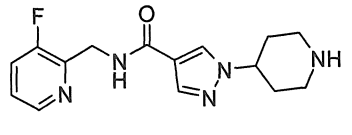


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-4-yl}-1H-pyrazol-4-carboxylic (272) (301 mg, 1,02 mmol), 3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (358 mg, 1,53 mmol), DIPEA (0,8 ml), HATU (581 mg, 1,53 mmol) trong THF (15 ml) và DMF (3 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (315 mg, 65%) là chất rắn lấp lánh sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6 và 1,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 2,89 (br s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,74 (qd, J = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 404,1 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (274)



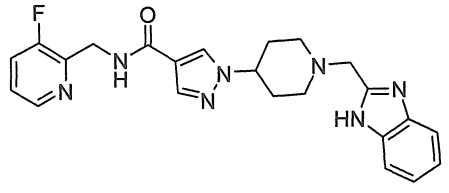
2HCl

Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, HCl 12M (1,1ml) và tert-butyl 4-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (273) (315 mg, 0,664 mmol) trong MeOH (4 ml) ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (277 mg) là chất rắn màu trắng đục. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 – 8,11 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 – 7,78 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 3,56 (dt, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 2H), 3,22 (td, J = 12,8, 3,4 Hz, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 304 $[M+H]^+$

1-[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 150)

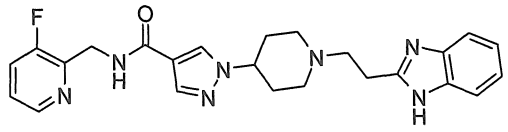


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, 2-(Clometyl)-1H-benzimidazol (71 mg, 0,424 mmol), N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (274) (99 mg, 0,326 mmol) và DIPEA (0,171 ml, 0,98 mmol) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (21 mg, 15%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / EtOAc).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,28 (s, 1H), 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,14 (br s, 2H), 4,58 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,95 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 434,3 $[M+H]^+$

1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]piperidin-4-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 198)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, DBU (0,28 ml, 1,89 mmol), N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua (274) (248 mg, 0,47 mmol) và N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (154 mg, 0,8 mmol) trong MeCN (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ tạo ra hợp chất trung gian yêu cầu (200 mg, 82%) sau khi được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-25% MeOH / EtOAc) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu vàng.

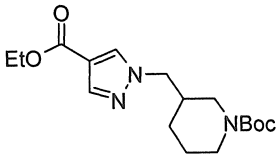
HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 496,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian được xử lý thêm bằng bột sắt (87 mg, 1,56 mmol) trong AcOH (3 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ, để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (72 mg, 33%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng từ 0 đến 20% MeOH / DCM.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,58 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 448,3 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (275)

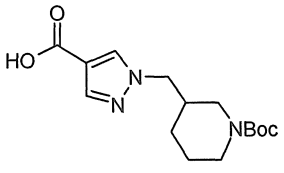


Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (334 mg, 2,38 mmol), tert-butyl 3-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (667 mg, 3,1 mmol) và triphenylphosphin (1,25 g,

4,8 mmol) được hòa tan trong THF (30 ml) và được làm lạnh trong bể đá. DIAD (0,94 ml, 4,8 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (80 ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (50 ml) và nước muối (50 ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-40% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (2,23 g) là dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 338,15 $[M+H]^+$

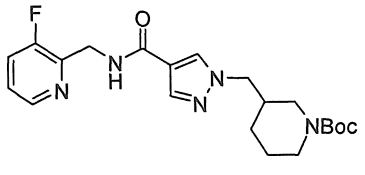
Axit 1-({1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (276)



Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, tert-butyl 3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}piperidin-1-carboxylat (275) (2,23 g, 4,69 mmol, 71% tinh khiết) và LiOH (1,12 g, 0,05 mol) trong THF / nước (20 ml / 20 ml) tạo ra sản phẩm thô (638 mg, 16%, 38% tinh khiết) là dầu không màu.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 310,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat (277)

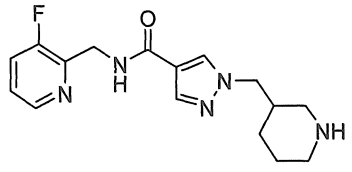


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-({1-[(tert-butoxy)cacbonyl]piperidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (276) (0,638 g, 2,06

mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,451 g, 2,27 mmol), DIPEA (1,26 ml, 7,2 mmol) và HATU (1,18 g, 3,1 mmol) trong THF (40 ml) và DMF (5 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (0,348 g, 32%, 79% tinh khiết) là chất rắn màu vàng hút ẩm sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan sau đó bằng 4-8% MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 418,15 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-1-(piperidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (278)

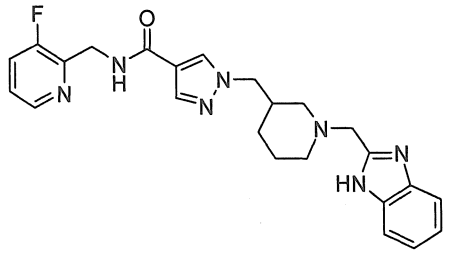


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, tert-butyl 3-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat (277) (348 mg, 0,83 mmol) và HCl 12M (0,69 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (182 mg, 64%) là bazơ tự do sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,36 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,18 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,81 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 318,10 $[M+H]^+$

1-{[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)piperidin-3-yl]metyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 153)

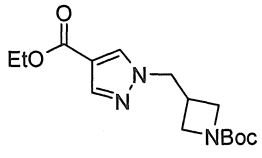


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 7, N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-(piperidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit (278) (180 mg, 0,57 mmol), 2-(clometyl)-1H-1,3-benzodiazol (189 mg, 1,13 mmol) và DIPEA (180 mg, 1,4 mmol) trong DMF (8 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (66 mg, 25%) sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,20 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 5,75 (s, 0H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,67 (q, J = 14,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 3H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,54 - 1,38 (m, 2H), 1,05 - 0,91 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 448,3 $[M+H]^+$

Etyl 1-({1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (279)

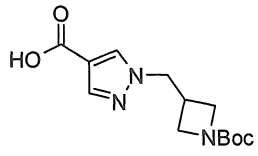


Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (0,55 g, 3,92 mmol), tert-butyl 3-(brommetyl)azetidin-1-carboxylat (0,982 g, 3,92 mmol) và kali cacbonat (1,08 g, 8 mmol) trong DMF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4 x 50 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,33 g) là dầu màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 4H), 4,06 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 310,15 $[M+H]^+$

Axit 1-({1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (280)

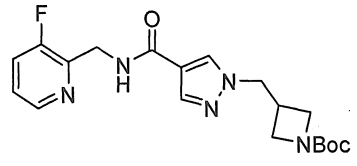


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 5, LiOH (2,06 g, 86 mmol) và etyl 1-({1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (279) (1,33 g, 4,3 mmol) trong THF (30 ml) và nước (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,02 g, 83%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 12,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 304,05 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)metyl]azetidin-1-carboxylat (281)



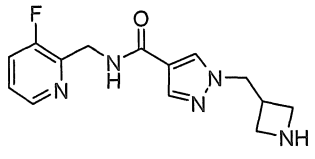
Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 6, axit 1-({1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (280) (500 mg, 1,78 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (389 mg, 1,96 mmol), DIPEA (1,1 ml, 6 mmol) và HATU (740 mg, 2 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu

đề (624 mg, 89%) là dầu không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải chứa từ 50 đến 100% EtOAc / heptan sau đó từ 0 đến 10% MeOH / EtOAc.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,32 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 1,36 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 390,1 $[M+H]^+$

1-(Azetidin-3-ylmetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (282)

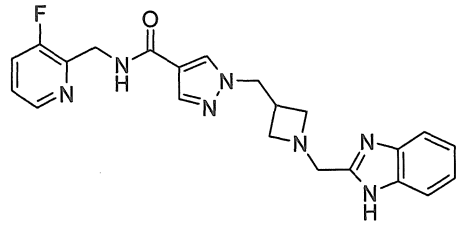


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 2, tert-butyl 3-[(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1H-pyrazol-1-yl)metyl]azetidin-1-carboxylat (281) (624 mg, 1,6 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất tiêu đề bazơ tự do (248 mg, 54%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 4,81 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,28 (m,1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 290 $[M+H]^+$

1-{[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)azetidin-3-yl]metyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 187)

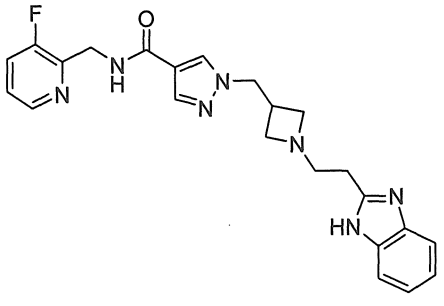


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(azetidin-3-ylmetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (281) (50 mg, 0,17 mmol), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (37,9 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) và $MgSO_4$ (300 mg) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (7 mg, 0,17 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (32 mg, 43%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,08 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 420,1 $[M+H]^+$

1-({1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit [Hợp chất ví dụ số 192]



Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 8, 1-(azetidin-3-ylmetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (281) (200 mg, 0,69 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (139,5 mg, 0,73 mmol) và DBU (0,12 ml, 0,83 mmol)

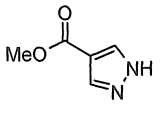
trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (130 mg) trong AcOH (3 ml). Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (67mg, 25%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,36 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,8, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 6,1, 3,1 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 3,00 (dq, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,94 (s, 4H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 434,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 16 ở trên:

Metyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (282)

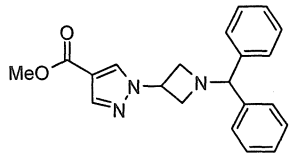


Axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (20 g, 178,4 mmol) và axit sulfuric (39,65 ml) trong MeOH (200 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Dung dịch NaOH nước được bổ sung vào điều chỉnh độ pH đến ~6. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 200 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (18,5 g, 78%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 126,85 $[M+H]^+$

Metyl 1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (283)

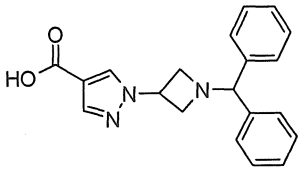


Huyền phù chứa metyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (282) (3,34 g, 26,48 mmol), 1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl metansulfonat (10,93 g, 34,43 mmol) và kali cacbonat (10,98 g, 79 mmol) trong DMF (70 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (150 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 150 ml), chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 x 100 ml), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được phun qua phiến silic oxit (~15 g) (rửa giải bằng 10-20% EtOAc / heptan), chất rửa giải được làm bay hơi trong chân không và hợp chất ở tiêu đề (4,03 g, 44%) thu được là chất rắn màu trắng sau khi kết tủa từ EtOAc / heptan.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 4H), 7,36 - 7,17 (m, 6H), 4,98 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 – 3,69 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 348,10 $[M+H]^+$

Axit 1-[1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic (284)

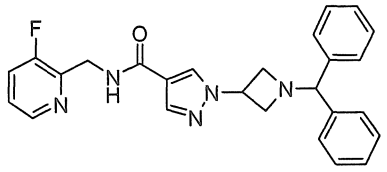


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (283) (2,1 g, 6,04 mmol) và LiOH (1,45 g, 60 mmol) trong THF / nước (20 ml / 20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,95 g, 93%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 4H), 7,51 – 7,37 (m, 6H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 334,1 $[M+H]^+$

1-[1-(Diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (285)

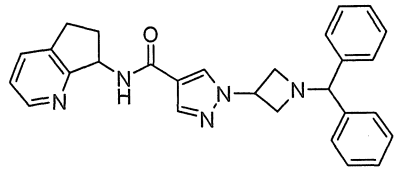


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic (284) (1,18 g, 2,46 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,587 g, 2,95 mmol), DIPEA (1,71 ml, 9,82 mmol) và HATU (1,21 g, 3,19 mmol) trong THF (50 ml) và DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,06 g, 82%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 60-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 7,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,04 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 3H), 3,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 442,15 $[M+H]^+$

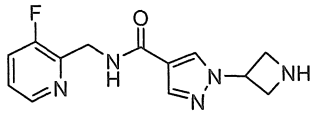
N-{5H,6H,7H-Xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (286)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic (284) (500 mg, 1,5 mmol), 5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-amin dihydroclorua (404 mg, 1,95 mmol), DIPEA (0,86 ml, 5 mmol) và HATU (0,74 g, 2 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề thô (949 mg) là gốc màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 450,15 $[M+H]^+$

1-(Azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (287)

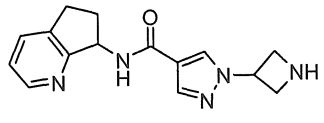


1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (285) (1,06 g, 2,01 mmol) và Pd/C (10%) (0,20 g, 0,201 mmol) được tạo huyền phù trong EtOH (11 ml). Dung dịch chứa TEA (0,849 ml, 6,04 mmol) và axit formic (0,228 ml, 6,04 mmol) trong EtOH (11 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua phiến Celite và phần còn lại được rửa bằng MeOH (10 ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô. Quá trình tinh chế sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH và rửa giải bằng amoniac 7N / MeOH tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,354 g, 56%) là dầu không màu.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 5,18 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 8,1 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 276,1 $[M+H]^+$

1-(Azetidin-3-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit (288)



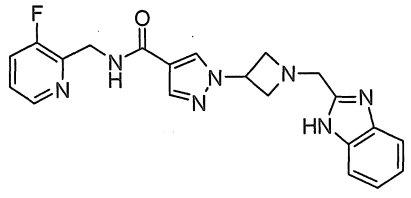
N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1-[1-(diphenylmetyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit thô (286) (949 mg) và paladi (10% khối lượng trên cacbon, 0,12g, 0,11mmol) được tạo huyền phù trong EtOH (20 ml). TEA (454 µL, 3 mmol) và axit formic (125 µL, 3 mmol) trong EtOH (20 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua phiến Celite. Phần còn lại được rửa bằng MeOH và dịch lọc kết hợp được

làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong lượng tối thiểu của MeOH và được tinh chế bằng cách đi qua bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH và rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH. Sự bay hơi của chất rửa giải bazơ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (342 mg, quant) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,40 – 8,34 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 2H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 2,98 (ddd, J = 16,0, 8,9, 3,0 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 16,0, 8,3 Hz, 2H), 2,47 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 284,05 $[M+H]^+$

1-[1-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)azetidin-3-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit [Hợp chất ví dụ số 136]

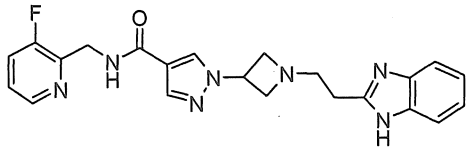


Theo cách tương tự bằng cách sử dụng quy trình chung 3, 1-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (287) (196 mg, 0,71 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (125 mg, 0,85 mmol) và $MgSO_4$ (100 mg) trong MeOH (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (81 mg, 2,1 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (82 mg, 28%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,32 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 406,2 $[M+H]^+$

1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 167)

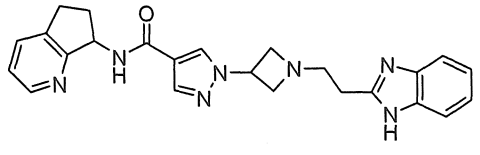


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 1-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (287) (364 mg, 1,32 mmol), *N*-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (254 mg, 1,32 mmol) và DBU (0,197 ml, 1,32 mmol) trong MeCN (12 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô được xử lý sau đó bằng AcOH (8 ml) và bột sắt (62 mg) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (104 mg, 43 %) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,15 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 4,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,56 (m, 2H), 3,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 420,3 $[M+H]^+$

1-{1-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 191)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 1-(azetidin-3-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}-1H-pyrazol-4-carboxamit (288) (342 mg, 1,21 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (244 mg, 1,27 mmol) và DBU (0,22 ml, 1,5 mmol) trong MeCN (10 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (170 mg, 3 mmol) trong AcOH (4 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (145 mg, 44%) là chất rắn màu

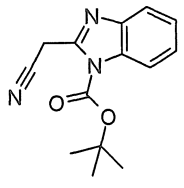
trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 5,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,86 (td, J = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,02 (m, 1H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 428,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 18 ở trên:

Tert-butyl 2-(xyanometyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (296)

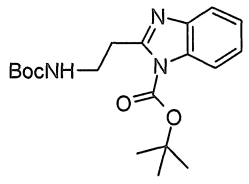


2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)axetonitril (1 g, 6,36 mmol) và TEA (887 µl, 6,36 mmol) được hòa tan trong THF (20 ml) và BOC anhydrit (1,64 g, 7,51 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong clorofom và được rửa bằng HCl 1M (aq) (50 ml), $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (50 ml) và nước muối (50 ml). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 10-30% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (923 mg, 56%) là chất rắn màu cam sau khi nghiền bằng DCM / heptan.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,77 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 158,35 $[M+H-Boc]^+$

Tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (297)

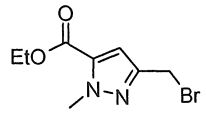


Huyền phù chứa tert-butyl 2-(xyanometyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (296) (597 mg, 2,32 mmol), TEA (258 mg, 2,55 mmol), Boc_2O (557 mg, 2,55 mmol) và Pd (10% khối lượng trên cacbon, 247 mg, 0,23 mmol) trong EtOH (20 ml) được khuấy trong không khí chứa hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phiến Celite và phần còn lại được rửa bằng MeOH và amoniac 7N trong MeOH. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-60% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (748 mg, 89%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,76 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,73 (s, 9H), 1,43 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 362,1 $[M+H]^+$

Etyl 3-(brommetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (298)

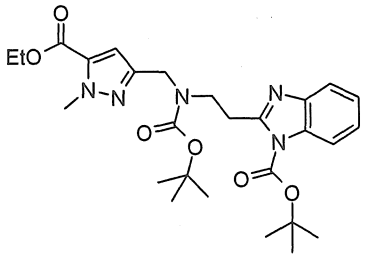


Etyl 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (433 mg, 2,57 mmol), NBS (0,623 g, 3,5 mmol) và AIBN (40 mg) trong DCE (10 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-10% Et_2O / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (419mg, 66%) là chất rắn dạng sáp trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 6,90 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 4,18 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 246,75 /248,75 $[M+H]^+$

Tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[5-(etoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]metyl})amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazale-1-carboxylat (299)

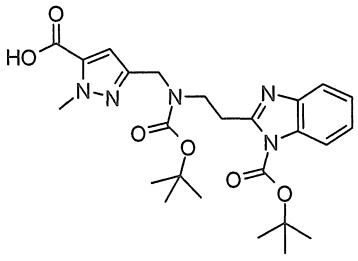


Tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (298) (263 mg, 0,73 mmol) trong THF (5 ml) được làm lạnh trong bể băng/nước. $NaBH_4$ (60% trong dầu khoáng, 60 mg, 1,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Etyl 3-(brommetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (297) (90 mg, 0,36 mmol) trong THF (2 ml) được bổ sung, hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt chứa nước, sau đó được pha loãng tiếp bằng nước và được chiết bằng DCM (3 x 20 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-80% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (126 mg, 66%) là dầu không màu.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 - 4,06 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 18H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 528,2 $[M+H]^+$

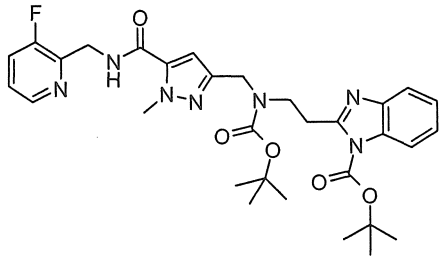
Axit 3-({[(Tert-butoxy)cacbonyl](2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}etyl)amino}metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (300)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[5-(etoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]metyl})amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazale-1-carboxylat (299) (126 mg, 0,24 mmol) và LiOH (17 mg, 0,72 mmol) trong THF (5 ml) và nước (5 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (152 mg) là dầu màu vàng nhạt.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 500,15 $[M+H]^+$

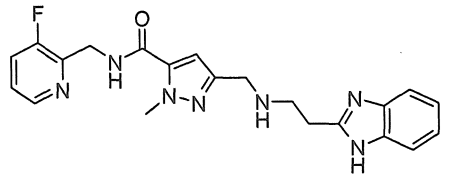
Tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (301)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]({[5-(etoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]metyl})amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazale-1-carboxylat (300) (130 mg, 0,26 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (57 mg, 0,29 mmol), DIPEA (150 µl, 0,86 mmol) và HATU (119 mg, 0,31 mmol) trong DCM (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề thô (317 mg, 30% tinh khiết) là chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 608,2 $[M+H]^+$

3-({[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}metyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 220)



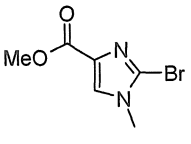
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl][(5-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl]amino}etyl)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxylat (301) (30%, 317 mg, 0,16 mmol) và HCl 12M (0,63 ml) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 60°C trong 15 phút tạo ra hợp chất ở tiêu đề (44 mg, 69%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản

1H-NMR (DMSO-d6, 500MHz): d[ppm]= 8,93 (m, 1H), 8,34 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 408,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 19 ở trên:

Metyl 2-brom-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (302)



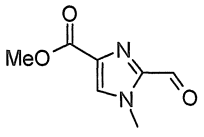
Bổ sung NBS (8,25 g, 46,38 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (5 g, 46,38 mmol) trong THF (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần thô còn lại được hòa tan trong EtOAc (80 ml), được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (100 ml) và dung dịch chứa NaOH ~pH 12 (50 ml). Dung dịch NaOH được chiết bằng cách sử dụng 1:4 IPA : $CHCl_3$ (5 x 10 ml) và lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên

$MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột với nồng độ 0-100% EtOAc / heptan tạo ra sản phẩm được tinh chế được hòa tan trong dung dịch chứa NaOH pH~12 (50 ml) và được chiết sử dụng DCM. Lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (5,58 g, 71%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,08 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 218,8, 220,75 $[M+H]^+$

Metyl 2-formyl-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (303)

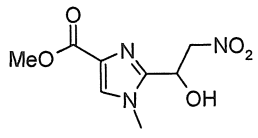


Bổ sung từng giọt iPrMgCl 2M trong THF (3,31 ml, 6,62 mmol) vào dung dịch N_2 đang khuấy được lọc chứa metyl 2-brom-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (302) (200mg, 0,91 mmol) trong THF (1 ml) ở nhiệt độ -40°C. Sau 20 phút, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và DMF (1,08 ml, 13,96 mmol) được bổ sung từng giọt. Phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau 40 phút, phản ứng được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml) tạo ra nhũ tương trắng dày. Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (5 x 10 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng silic oxit sắc ký cột nhanh với gradien 0-70% EtOAc / heptan tạo ra hợp chất ở tiêu đề (128 mg, 66%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 9,74 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 168,9 $[M+H]^+$

Metyl 2-(1-hydroxy-2-nitroetyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (304)



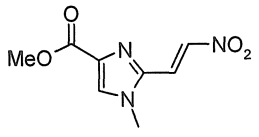
Sau đó bổ sung từng giọt chứa dung dịch NaOH 1M (12 ml) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-formyl-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (303) (523 mg, 1,47 mmol), MeOH (12 ml) và nitrometan (78,9 µl, 1,47 mmol), hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua thời gian thí nghiệm.

Sau 1 giờ, dung dịch được axit hóa sử dụng HCl 2M đến ~pH 4 và được cô để loại bỏ metanol. Lớp nước được chiết bằng 1:4 IPA / $CHCl_3$ (4 x 10 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silic oxit với nồng độ 0-80% EtOAc / heptan để tạo ra sản phẩm cuối (165 mg, 36%) là dầu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 7,94 (s, 1H), 6,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 13,3, 4,0 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 13,3, 9,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 229,9 $[M+H]^+$

Metyl 1-metyl-2-[(E)-2-nitroethenyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (305)

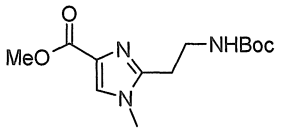


Dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-(1-hydroxy-2-nitroetyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (304) (197 mg, 0,64 mmol) và axetic anhydrit (3,5 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C. Sau 4 giờ, phản ứng được cô để tạo ra phần màu vàng được phân ra giữa $NaHCO_3$ bão hòa (20 ml) và EtOAc (20 ml). Lớp hữu cơ được tách ra và dạng nước được chiết sử dụng EtOAc (4 x 5 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng silic oxit sắc ký cột nhanh với nồng độ 20-100% EtOAc / heptan để tạo ra sản phẩm yêu cầu (97 mg, 60%) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,19 (s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 211,9 $[M+H]^+$

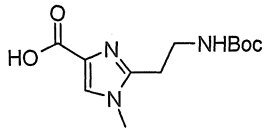
Metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (306)



Bổ sung Pd/C (10%) (47,1 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch đang khuấy được thổi N_2 chứa metyl 1-metyl-2-[(E)-2-nitroethenyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (305) (110 mg, 0,44 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (386,5 mg, 1,77 mmol) và EtOH (5 ml). Phản ứng được lọc (x 3) bằng N_2 sau đó bằng H_2. Sau 48 giờ, phản ứng được lọc dưới chân không qua giấy sợi thủy tinh sử dụng metanol (20 ml) để rửa bánh lọc và dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-8% MeOH / DCM) để tạo ra sản phẩm được tinh chế (75 mg, 26%) là chất rắn màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 284 $[M+H]^+$

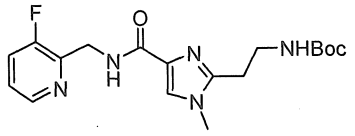
Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (307)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (306) (0,5 g, 0,79 mmol) và LiOH (0,19 g, 7,94 mmol) trong THF (20 ml) và nước (10 ml) tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu vàng (0,703 g, định lượng).

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 270,05 $[M+H]^+$

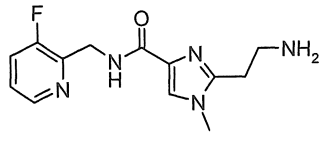
Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etyl]carbamat (308)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (307) (0,703 g, 0,79 mmol), HATU (0,604 g, 1,59 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,316 g, 1,58 mmol) và DIPEA (0,968 ml, 5,56 mmol) trong THF (20 ml) và DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,092 g, 30%) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-9% MeOH / DCM)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,15 $[M+H]^+$

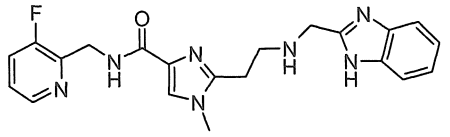
2-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit (309)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etyl]carbamat (308) (94 mg, 0,25 mmol) và HCl 12M (0,415 ml, 4,98 mmol) trong MeOH (4 ml) ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ tạo ra sản phẩm (9 mg, 13%) là chất rắn màu nâu sau khi phun qua cột bằng NH_3 7M / MeOH (x 3).

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 278,05 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 210)



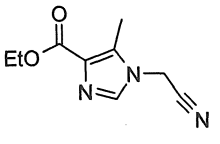
Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit (309) (9 mg, 0,032 mmol), $MgSO_4$ khan (150 mg), 1H-benzimidazol-2-carbaldehyt (6,2 mg, 0,042 mmol) và DIPEA (11,3 µl, 0,065 mmol) trong MeOH (2 ml) trong 72 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (1,8 mg, 0,049 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,1 mg, 30%) là chất rắn màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với gradien 0-50% MeOH / DCM.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 408,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 20 ở trên:

Etyl 1-(xyanometyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (310)

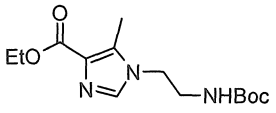


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa etyl 4-metyl-1H-imidazol-5-carboxylat (3g, 19,46 mmol) trong DMF (25 ml) vào dung dịch được thổi N_2, đang khuấy chứa NaH (60% trong dầu) (0,856 g, 21,41 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 10 phút, bromaxetonitril (1,63 ml, 23,35 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch tạo ra hỗn hợp màu đỏ. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và gốc được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40 ml). Dung dịch được chiết bằng EtOAc (6 x 20 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4 x 15 ml), làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với gradien 0-6% MeOH / DCM tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,3 g, 35%) là chất rắn màu cam.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 7,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 194 $[M+H]^+$

Etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-4-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (311)

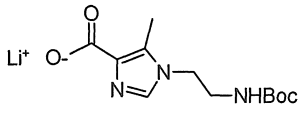


Bổ sung Pd/C (10%) (0,397 g, 0,37 mmol) vào dung dịch được thổi N_2 đang khuấy chứa etyl 1-(xyanometyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (310) (0,72 g, 3,73 mmol), EtOH (20 ml), TEA (0,675 ml, 4,85 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (1,06 g, 4,85 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng N_2 (x3) sau đó bằng H_2. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy sợi thủy tinh và bánh lọc được rửa bằng NH_3 7M / MeOH (40 ml). Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien 0-10% MeOH / DCM tạo ra sản phẩm yêu cầu (1,07g, 84%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 7,53 (s, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,19 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,37 - 1,32 (m, 9H), 1,28 - 1,23 (m, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 298,1 $[M+H]^+$

Lithi 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (312)

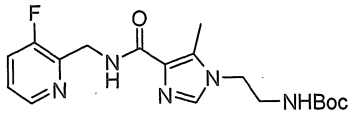


Bổ sung LiOH (0,224 g, 9,36 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (311) (1,07 g, 3,12 mmol), THF (35 ml) và nước (10 ml), phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C.

Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra muối lithi của sản phẩm này (0,670 g) là chất rắn màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 270,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]carbamat (313)

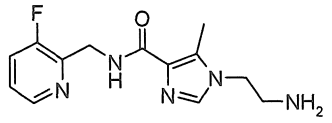


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, lithi 1-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}etyl)-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (312) (0,670 g, 2,488 mmol), THF (30 ml), DMF (10 ml) và DIPEA (1,733 ml, 9,952 mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HATU (1,419 g, 3,732 mmol) và (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (0,743 g, 3,732 mmol). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại được hòa tan trong $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml) được chiết bằng EtOAc (6 x 20 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 20 ml), làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silic oxit với gradien 0-10 % MeOH trong DCM để tạo ra dầu màu cam, được tinh chế thêm sử dụng sắc ký cột silic oxit kp-NH với gradien 0-100 % EtOAc trong heptan để tạo ra sản phẩm cuối (0,320 g, 31 %) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz,) d[ppm]= 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 - 1,20 (m, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,05 $[M+H]^+$

1-(2-Aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit dihydroclorua (314)



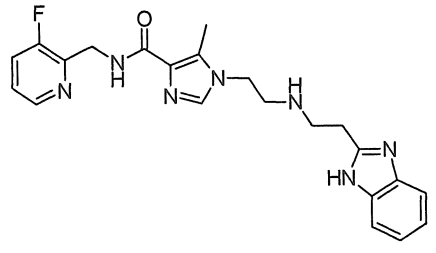
2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, bổ sung HCl đặc (1,293 ml, 15,52 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl]carbamat (313) (0,320 g, 0,776 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được cô để tạo ra sản phẩm yêu cầu (0,294 g, quant) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (Metanol-d4, 500 MHz): d[ppm]= 9,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 277,95 $[M+H]^+$

1-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 219)



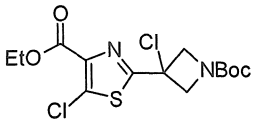
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 1-(2-aminoetyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit dihydroclorua (314) (0,294 g, 0,77 mmol), DBU (0,347 ml, 2,33 mmol) và *N*-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,332 g, 1,73 mmol) trong MeCN (20 ml) sau đó bằng sắc ký cột silic oxit (0-3 % MeOH trong DCM) sau đó phản ứng với AcOH (2 ml) và bột sắt (0,041 g) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,030 g, 30 %) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,09 (br s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,60 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 422,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 21 ở trên:

Etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-cloazetidin-3-yl}-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylat (321)

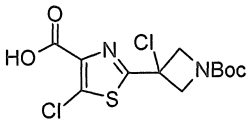


Etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat (161) (1,15 g, 3,68 mmol) và hexacloetan (0,83 g, 3 mmol) được hòa tan trong THF (40 ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. NaHMDS 2M (1,75 ml) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. NaHMDS 2M (0,6 ml) được bổ sung tiếp và hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ -78°C trong thêm 30 phút. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (aq), được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM (3 x 80 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Hai thành phần chính được xác định trong hỗn hợp thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 2-15% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (456 mg, 32%) là dầu màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 4,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 402,9 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]-3-cloazetidin-3-yl}-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (322)

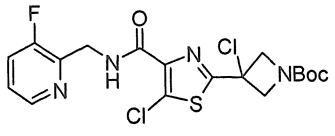


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-cloazetidin-3-yl}-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylat (321) (450 mg, 1,18 mmol) và LiOH (0,08 g, 4 mmol) trong THF (5 ml) và nước (5 ml) tạo ra hợp chất thô ở tiêu đề (461 mg) là dầu không màu được để yên tạo tinh thể.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 4,76 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 378,85 $[M+Na]^+$

Tert-butyl 3-clo-3-(5-clo-4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (323)

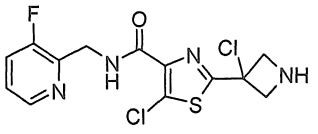


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-cloazetidin-3-yl}-5-clo-1,3-thiazol-4-carboxylic (322) (460 mg, 1,3 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (311 mg, 1,56 mmol), DIPEA (0,75 ml, 4 mmol) và HATU (0,59 g, 2 mmol) trong DCM (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (479 mg, 80%) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 10-50% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,34 (dt, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 460,95 $[M+H]^+$

5-Clo-2-(3-cloazetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (324)

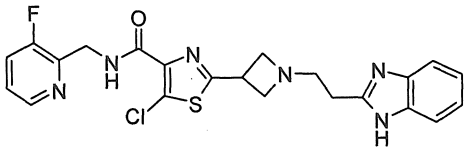


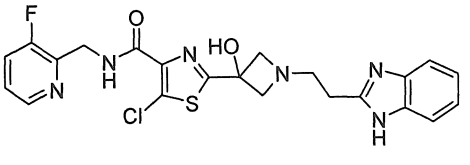
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-clo-3-(5-clo-4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (323) (479 mg, 1,04 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (375 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 9,05 - 8,96 (m, 1H), 8,40 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 5,8, 1,6 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 360,8 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 209) và 2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-3-hydroxyazetidin-3-yl}-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 211)





Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 5-clo-2-(3-cloazetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (324) (375 mg, 1,04 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (219 mg, 1,14 mmol) và DBU (0,17 ml, 1,14 mmol) trong MeCN (20 ml) tạo ra hỗn hợp thô còn được phản ứng với bột sắt (0,2 g) trong AcOH (5 ml). Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (Hợp chất ví dụ số 209) (60 mg, 14%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,14 (s, 1H), 8,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 5,9, 2,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,60 (m, 2H), 3,89 (ddd, J = 13,1, 7,4, 5,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H). Một tín hiệu CH_2 bị che khuất bởi đỉnh nước.

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 471,1 $[M+H]^+$

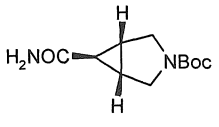
Sản phẩm phụ cũng được phân tách bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản để tạo ra 2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]-3-hydroxyazetidin-3-yl}-5-clo-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 211) (2 mg) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,16 (s, 1H), 8,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (dt, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 487,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 22 ở trên:

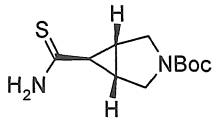
Tert-butyl (1R,5S,6S)-6-carbamoyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (325)



Theo cách tương tự với quy trình chung 12, axit (1R,5S,6S)-3-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (1 g, 4,4 mmol), TEA (1,04 ml, 0,01 mol), isobutyl cloformat (0,86 ml, 0,01 mol) và NH_3 28% nước (1,33 ml, 0,07 mol) trong THF (15 ml) tạo ra sản phẩm tiêu đề thô (1,20 g) là chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 249,05 $[M+Na]^+$

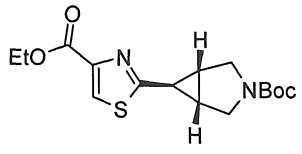
Tert-butyl (1R,5S,6S)-6-carbamothioyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (326)



Theo cách tương tự với quy trình chung 11, tert-butyl (1R,5S,6S)-6-carbamoyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (325) (1,2 g, 5,3 mmol) và chất phản ứng Lawesson (1,18 g, 2,9 mmol) trong DCM (40 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (939 mg, 73%) là bọt trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải 0-10% EtOAc / heptan.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 242,95 $[M+H]^+$

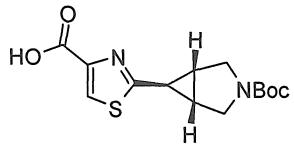
Tert-butyl (1R,5S,6R)-6-[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (327)



Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl (1R,5S,6S)-6-carbamothioyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (326) (939 mg, 3,87 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (0,53 ml, 4 mmol) và $CaCO_3$ (0,21 g, 2 mmol) trong EtOH (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (546 mg, 42%) là gốc không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng rửa giải đẳng dòng chứa 30% EtOAc / heptan sau đó bằng sắc ký cột nhanh thứ hai sử dụng gradien rửa giải 0-40% EtOAc / heptan.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 339,1 $[M+H]^+$

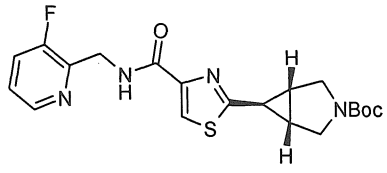
Axit 2-[(1R,5S,6R)-3-[(Tert-butoxy)cacbonyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic (328)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, tert-butyl (1R,5S,6R)-6-[4-(etoxycacbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (327) (546 mg, 1,61 mmol) và LiOH (0,12 g, 5 mmol) trong THF (20 ml) và nước (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề thô (500 mg, 1,61 mmol) là dầu màu vàng nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 311,1 $[M+H]^+$

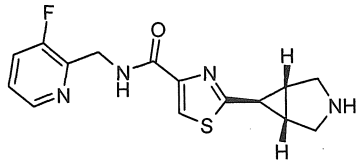
Tert-butyl (1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (329)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-[(1R,5S,6R)-3-[(tert-butoxy)cacbonyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic (328) (500 mg, 1,61 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (352,7 mg, 1,77 mmol), DIPEA (0,93 ml, 5,31 mmol) và HATU (0,74 g, 1,93 mmol) trong DCM (30 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (650 mg, 96%) là bọt không màu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc / heptan.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 419,1 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (330)

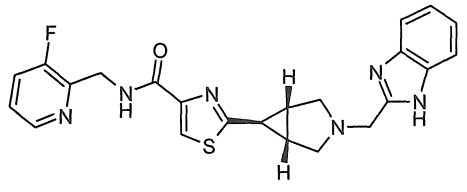


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, tert-butyl (1R,5S,6S)-6-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (329) (624 mg, 1,49 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (475 mg, 83%) sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2, rửa bằng DCM và MeOH, sau đó rửa giải bằng amoniac 7N trong MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,78 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 2,03 - 2,00 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 319,05 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (331)

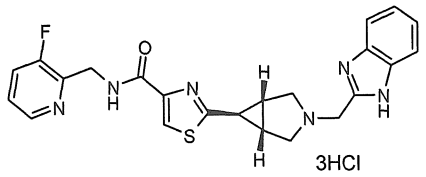


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-[(1R,5S,6S)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (330) (200 mg, 0,63 mmol), 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (110,17 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2 mmol) và $MgSO_4$ (300mg) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (48 mg, 1,3 mmol) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (62 mg, 22%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi nghiền phần còn lại trong 1:1 DMSO / MeCN sau đó bằng rửa bằng MeOH.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 4,66 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,15 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,14 - 2,10 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 449,1 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 213)

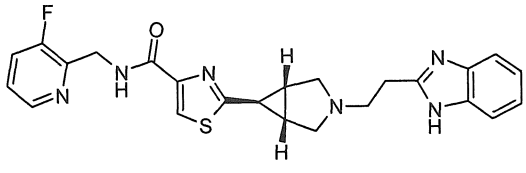


2-[(1R,5S,6S)-3-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (331) (20 mg, 0,44 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (3 ml) và được xử lý bằng HCl 12M (0,5 ml), gây hòa tan. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (25 mg, định lượng) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,11 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 449,1 $[M+H]^+$

2-[(1R,5S,6S)-3-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 218)



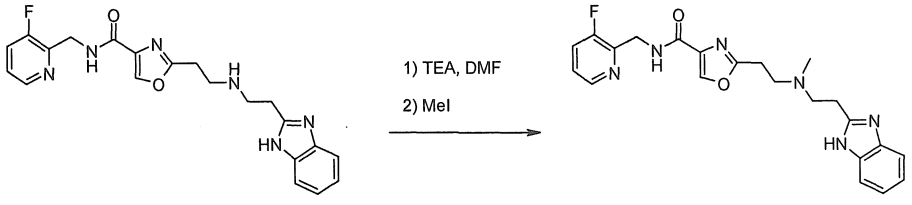
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-[(1R,5S,6S)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (330) (264 mg, 0,83 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (175 mg, 0,91 mmol) và DBU (0,14 ml, 0,91 mmol) trong MeCN (15 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (180 mg, 3,2 mmol) trong AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4 mg,

1%) là gốc không màu gốc sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh lần lượt (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM), phương pháp HPLC điều chế cơ bản và sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM).

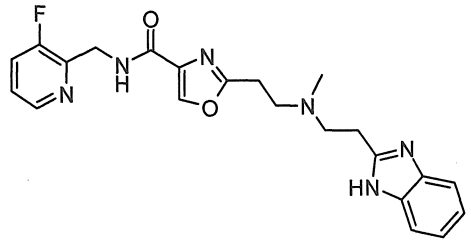
1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,7, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,15 (s, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 463,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 23:



2-(2-{[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl](metyl)amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 223)



2-(2-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}etyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 127) (59 mg, 0,14 mmol), TEA (60 µl, 0,43 mmol) trong DMF (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. MeI (8,9 µl, 0,14 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý lại bằng MeI (62,9 µl, 0,79 mmol) và TEA (80 µl, 0,58 mmol) và khuấy trái ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp này được làm giảm mạnh trong chân không để tạo ra dầu màu vàng (200 mg) được tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản, sau đó bằng sắc ký cột kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM)

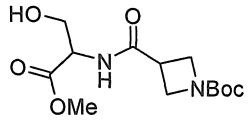
và sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (13 mg, 21%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (br s, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 4,69 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,39 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 423,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 25 ở trên:

Tert-butyl 3-[(3-hydroxy-1-metoxy-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl]azetidin-1-carboxylat (339)

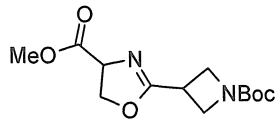


Dung dịch đang khuấy chứa metyl serinat hydroclorua (1:1) (2,3 g, 14,78 mmol) và TEA (2,27 ml, 16,26 mmol) trong DCM (150 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axit 1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-carboxylic (2,97 g, 14,78 mmol) được bổ sung sau đó bổ sung từng phần DCC (3,36 g, 16,26 mmol), hỗn hợp phản ứng sau đó được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, hỗn hợp này được cô và được hòa tan trong EtOAc (~250 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trái ở nhiệt độ 50°C trong 45 phút. Chất kết tủa sau đó được lọc bỏ và dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien rửa giải chứa 100% TBME sau đó bằng DCM / MeOH tạo ra hợp chất ở tiêu đề (4,5 g, 91 %) là chất rắn màu vàng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 6,75 (d, 1H), 4,66 (dt, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 4H), 3,99 (dd, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (ddd, 1H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 246,95 $[M-^tBu]^+$

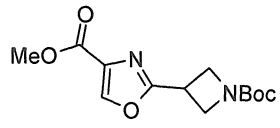
Metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (340)



Theo cách tương tự với quy trình chung 14, tert-butyl 3-[(3-hydroxy-1-metoxy-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl]azetidin-1-carboxylat (339) (4,5 g, 13,4 mmol) và DAST (2,3 ml, 17,42 mmol) trong DCM (120 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,3 g, 78%) là dầu màu vàng nhạt. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 4,78 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)

Metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylat (341)

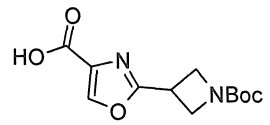


Theo cách tương tự với quy trình chung 15, metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-carboxylat (340) (3,3 g, 10,45 mmol), DBU (2,21 ml, 14,77 mmol) và brom(triclo)metan (2,57 ml, 26,12 mmol) trong DCM (25 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,3 g, 70%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng gradien 0-10 % MeOH trong DCM.

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,21 (s, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 4H), 3,96 - 3,89 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 305,00 $[M+Na]^+$

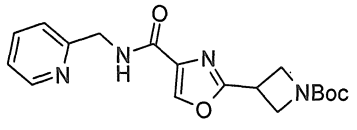
Axit 2-{1-[(Tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (342)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylat (341) (2,3 g, 7,33 mmol) và LiOH (0,26 g, 0,01 mol) trong THF (35 ml) và nước (8,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,0 g, 86%) là dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 290,95 $[M+Na]^+$

Axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (343)

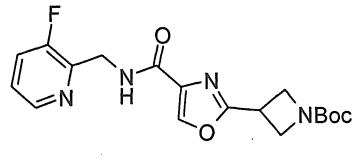


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, tert-butyl 3-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-1-carboxylat (342) (1 g, 3,17 mmol), pyridin-2-ylmetanamin (0,343 g, 3,17 mmol), TEA (0,42 ml, 3,17 mmol) và HATU (1,81 g, 4,75 mmol) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,07 g, 32%) là dầu màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 40-80 % EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,5Hz, 2H), 4,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 359,10 $[M+H]^+$

Tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (344)

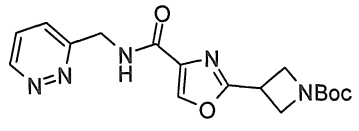


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (342) (1,0 g, 3,48 mmol), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,83 g, 4,17 mmol), DIPEA (2,42 ml, 13,91 mmol) và HATU (1,59 g, 4,17 mmol) trong THF (50 ml) và DMF (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,56 g, 90%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 20-100 % EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,68 - 8,54 (m, 2H), 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 1,39 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 377,15 $[M+H]^+$

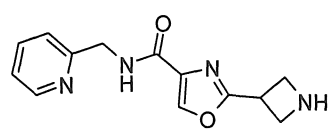
Tert-butyl 3-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-1-carboxylat (345)



Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (342) (0,8 g, 2,98 mmol), 1-(pyridazin-3-yl)metanamin (0,42 g, 3,28 mmol, 85% tinh khiết), DIPEA (779 µl, 4,47 mmol) và HATU (1,36 g, 3,58 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,90 g, 84%) là gốc màu nâu sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc / heptan sau đó bằng 0-20% MeOH / EtOAc).

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 360,00 $[M+H]^+$

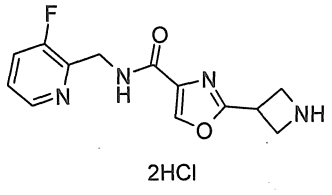
2-(Azetidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (346)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-1-carboxylat (343) (1,07 g, 2,99 mmol) và HCl 12M (2 ml) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,457 g, 59 %) là chất rắn màu vàng sau khi tinh chế bằng cách sử dụng bút tiêm SCX-2 (10 g), rửa bằng DCM và MeOH và sau đó rửa giải bằng NH_3 7N / MeOH. Chất rửa giải bazơ sau đó được cô để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là bazơ tự do.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 259,00 $[M+H]^+$

2-(Azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (347)

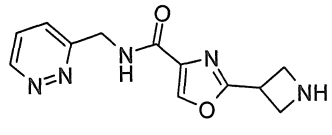


2HCl

Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-oxazol-2-yl)azetidin-1-carboxylat (344) (1,56 g, 3,12 mmol) và HCl đặc (5,2 ml, 62,51 mmol) trong MeOH (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,31 g, định lượng) là chất rắn màu trắng đục. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 277,05 $[M+H]^+$

2-(Azetidin-3-yl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (348)



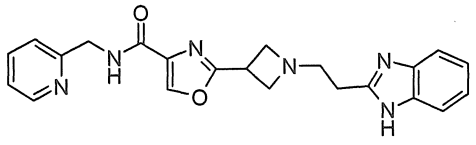
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-{4-[(pyridazin-3-ylmetyl)carbamoyl]-1,3-oxazol-2-yl}azetidin-1-carboxylat (345) (900 mg, 2,5 mmol) và TFA (10 ml, 130,6 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút tạo ra hợp chất ở tiêu đề (447 mg, 69%) là chất rắn màu be sau khi tinh chế bằng cách sử

dụng bút tiêm SCX-2 (10 g), rửa bằng DCM và MeOH và sau đó rửa giải bằng NH_3 7N / MeOH. Chất rửa giải bazơ sau đó được cô để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là bazơ tự do.

1H-NMR (DMSO-d6, 250MHz): d[ppm]= 9,14 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 4H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 260,00 $[M+H]^+$

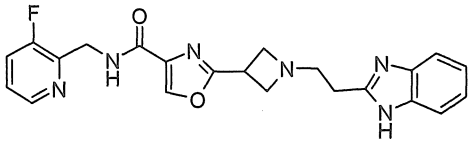
2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 207)



Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (346) (457 mg, 1,769 mmol), *N*-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (408 mg, 2,123 mmol) và DBU (0,32 ml, 2,123 mmol) trong MeCN (20 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-5 % MeOH / DCM). Hợp chất trung gian được phản ứng tiếp với bột sắt (134 mg) trong AcOH (3 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (26 mg, 8%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H) HPLCMS (Phương pháp G): [*m/z*]: 403,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 208)

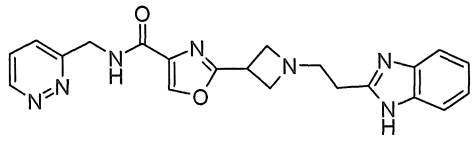


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit dihydroclorua (347) (0,657 g, 1,571 mmol), DBU (0,703 ml, 4,713 mmol) và *N*-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,332 g, 1,728 mmol) trong MeCN (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ tạo ra hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-3 % MeOH / DCM) để tạo ra dầu màu vàng (0,778 g). Chất này được phản ứng tiếp với bột sắt (0,191 g) trong AcOH (4 ml) ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,072 g, 15 %) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-3% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký cột nhanh khác (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,88 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 421,1 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 244)



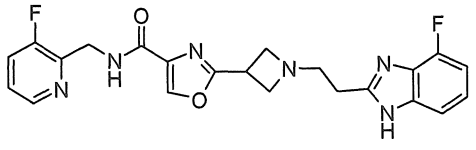
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (348) (440 mg, 1,7 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (326 mg, 1,7 mmol) và DBU (279 µl, 1,87 mmol) trong MeCN (20 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (302 mg, 5,41 mmol) trong AcOH

(5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (82 mg, 15%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 9,12 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 404,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 239)

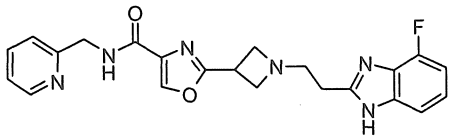


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit; bis(axit trifloaxetic) (347) (700 mg, 1,39 mmol), DBU (1,04 ml, 6,94 mmol) và N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (292 mg, 1,39 mmol) trong MeCN (30 ml) tạo ra hợp chất thô còn được phản ứng với bột sắt (173 mg, 3,1 mmol) trong AcOH (5 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (98 mg, 29%) là chất rắn màu hồng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-8% MeOH / DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,38 (dt, J = 4,6, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 439,2 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 258)

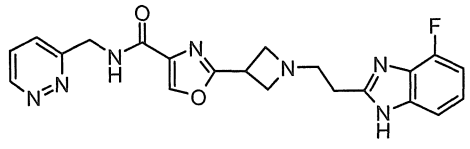


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (346) (0,88 g, 3,21 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (0,80 g, 3,53 mmol) và DBU (580 µl, 3,86 mmol) trong MeCN (30 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (0,57 g, 10,24 mmol) trong AcOH (16 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,59 g, 55%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-15% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,51 - 8,48 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (td, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 10,8, 8,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,95 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 421,3 $[M+H]^+$

2-{1-[2-(4-Flo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]azetidin-3-yl}-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 261)

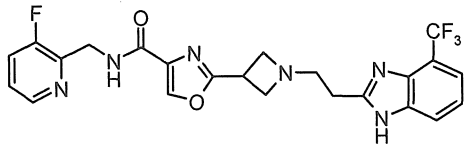


Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-(pyridazin-3-ylmetyl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (348) (417 mg, 1,61 mmol), N-(3-flo-2-nitrophenyl)prop-2-enamit (G) (372 mg, 1,77 mmol) và DBU (264 µl, 1,77 mmol) trong MeCN (50 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (261 mg, 4,67 mmol) trong AcOH (10 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (268 mg, 54%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 9,12 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,89 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 422,2 $[M+H]^+$

N-[(3-Flopyridin-2-yl)metyl]-2-(1-{2-[7-(triflometyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]etyl}azetidin-3-yl)-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 273)



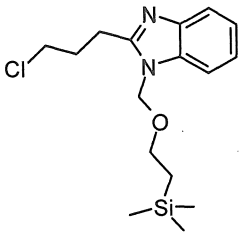
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (347) (393 mg, 1,42 mmol), N-[2-nitro-6-(triflometyl)phenyl]prop-2-enamit (K8) (474 mg, 1,42 mmol, 78% tinh khiết) và DBU (0,23 ml, 1,56 mmol) trong MeCN (18 ml) tạo ra hợp chất trung gian thô còn được phản ứng với bột sắt (280 mg, 5,01 mmol) trong AcOH (8 ml) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (197 mg, 32%) là bọt màu nâu sáng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 3,81 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (s, 4H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 489,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 26 ở trên:

2-(3-Clopropyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol (349)

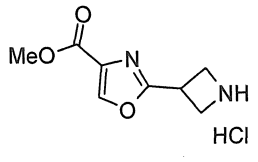


[2-(clometoxy)etyl](trimetyl)silan (553 µl, 3,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-clopropyl)-1H-1,3-benzodiazol hydroclorua (555 mg, 2,4 mmol) và DIPEA (962 µl, 5,52 mmol) trong THF (25 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) và được chiết bằng EtOAc (3 x 80 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc / heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (571 mg, 73%) là dầu màu vàng nhạt.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 - 2,44 (m, 2H), 0,96 (dd, J = 8,6, 7,7 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 325,50 $[M+H]^+$

Metyl 2-(azetidin-3-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylat hydroclorua (350)

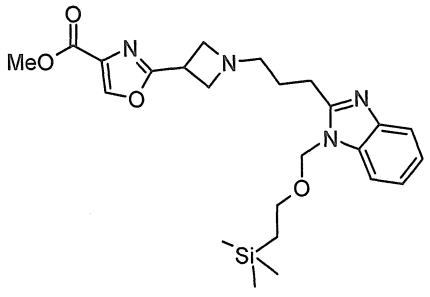


Theo cách tương tự với quy trình chung 4, metyl 2-{1-[(tert-butoxy)cacbonyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylat (341) (634 mg, 2,25 mmol) và HCl 12M (0,89 ml) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ 60°C tạo ra hợp chất ở tiêu đề (201 mg, 41%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền trong DCM / Et_2O.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,91 (s, 1H), 4,36 - 4,15 (m, 5H), 3,83 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 183,20 $[M+H]^+$

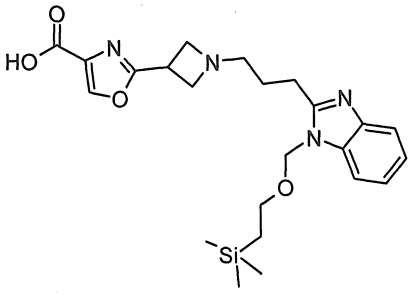
Metyl 2-{1-[3-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylat (351)



Huyền phù chứa metyl 2-(azetidin-3-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylat hydroclorua (350) (300 mg, 1,37 mmol), 2-(3-clopropyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol (349) (758 mg, 2,33 mmol), DIPEA (837 µl, 4,8 mmol) và KI (228 mg, 1,37 mmol) trong DMF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Phản ứng được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4 x 50 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 40-100% EtOAc / heptan sau đó bằng 2-40% MeOH / EtOAc) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (329 mg, 46%, 91% tinh khiết) là phần màu vàng.

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 471,15 $[M+H]^+$

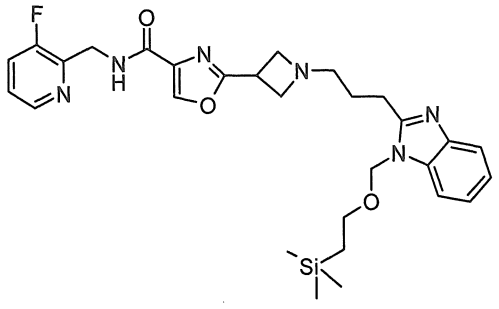
Axit 2-{1-[3-(1-{[2-(Trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (352)



Theo cách tương tự với quy trình chung 5, 2-{1-[3-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylat (351) (329 mg, 0,7 mmol) và LiOH (50 mg, 2,1 mmol) trong THF (10 ml) và nước (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (363 mg, 91%, 80% tinh khiết) là phần màu vàng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 457,10 $[M+H]^+$

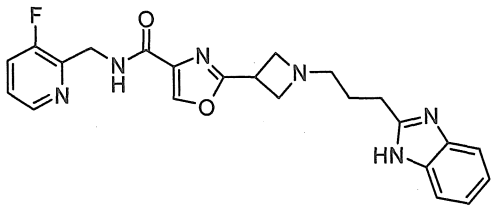
N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-{1-[3-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamit (353)



Theo cách tương tự đối với quy trình chung 6, axit 2-{1-[3-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxylic (352) (363 mg, 0,64 mmol, 80% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (152 mg, 0,76 mmol), DIPEA (388 µl, 2,23 mmol) và HATU (290 mg, 0,76 mmol) trong DCM (20 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (302 mg, 84%) là gốc màu vàng nhạt sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM).

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 565,15 $[M+H]^+$

2-{1-[3-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 233)



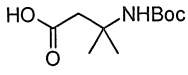
TFA (4 ml, 52,23 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-{1-[3-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)propyl]azetidin-3-yl}-1,3-oxazol-4-carboxamit (353) (300 mg, 0,53 mmol) trong DCM (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần còn lại được hòa tan trong nước được bazơ hóa bằng cách bổ sung NaOH 2M (aq). Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng 4:1 $CHCl_3$ / IPA (4 x 50 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong thể tích tối thiểu của MeOH và được đưa lên bút tiêm SCX-2 (10 g). Bút tiêm này được rửa bằng DCM, sau đó bằng MeOH, và được rửa giải bằng NH_3 7N / MeOH. Chất rửa giải bazơ được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản tạo ra hợp chất ở tiêu đề (75 mg, 33%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (dt, J = 4,6, 1,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,8, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,41 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 435,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 28 ở trên:

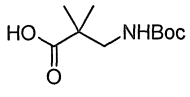
Axit 3-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}-3-metylbutanoic (360)



1M KOH (15,19 ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 3-amino-3-metylbutanoic (1,78 g, 15,19 mmol) và Boc_2O (3,48 g, 15,95 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Dung môi được cô và được pha loãng bằng nước (60 ml). LiOH 1M được bổ sung cho đến pH 13. Pha nước được chiết bằng Et_2O (3 x 30 ml), sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3 sử dụng HCl 2M và được chiết bằng EtOAc (4 x 60 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,13 g, 65%) là chất rắn màu trắng đục. Hợp chất sẽ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,07 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 6H)

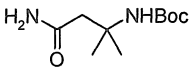
Axit 3-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2,2-dimetylpropanoic (361)



1M KOH (52,08 ml, 52,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 3-amino-2,2-dimetylpropanoic hydroclorua (4 g, 26,04 mmol) và Boc_2O (5,97 g, 27,34 mmol) trong 1,4-dioxan (80 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung môi được cô và được pha loãng bằng nước (50 ml). LiOH 1M được bổ sung cho đến pH 13. Pha nước được chiết bằng Et_2O (3 x 50 ml), sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3 sử dụng HCl 2M và được chiết bằng EtOAc (4 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (5,38 g, 95%) là chất rắn màu trắng. Hợp chất sẽ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,01 (s, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 1,45 (d, 9H), 1,23 (s, 6H

Tert-butyl N-(1-carbamoyl-2-metylpropan-2-yl)carbamat (362)

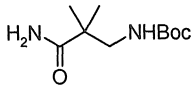


TEA (2,82 ml, 20,27 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa axit 3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-3-metylbutanoic (360) (2,59 g, 11,92 mmol) trong THF (30 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút trước khi bổ sung 2-metylpropyl cacbonochloridat (2,78 ml, 17,88 mmol) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ trước khi bổ sung 35% NH_3 (dung dịch nước) (3,09 ml, 66,76 mmol) từng giọt và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 50 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng nhạt (4,11 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH-DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,7 g, 55%, 84% tinh khiết) là dầu trong được để yên hóa rắn.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,85 (br s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 2,64 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 238,95 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-(2-carbamoyl-2,2-dimetyletyl)carbamat (363)



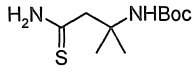
TEA (5,73 ml, 41,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá (0°C) chứa axit 3-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2,2-dimetylpropanoic (361) (5,25 g, 24,16 mmol) trong THF (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút, trước khi bổ sung từng giọt 2-metylpropyl cacbonochloridat (4,7 ml, 36,3 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ trước khi bổ sung từng giọt chứa 35% NH_3 (dung dịch nước) (7,48 ml, 135,31 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 22 giờ. $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 150 ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra chất bán rắn màu trắng đục (6,61 g). Tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (3,7 g, 71%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): d[ppm]= 5,95 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,25 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 239,10 $[M+Na]^+$

Tert-butyl N-(1-carbamothioyl-2-metylpropan-2-yl)carbamat (364)

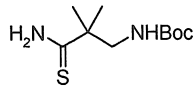


Theo cách tương tự với quy trình chung 11, chất phản ứng Lawesson (1,65 g, 4,08 mmol) và tert-butyl N-(1-carbamoyl-2-metylpropan-2-yl)carbamat (362) (1,7 g, 6,6 mmol, 84% tinh khiết) trong DCM (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,914 g, 60%) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc / Heptan) được để yên hóa rắn.

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 232,95 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-(2-carbamothioyl-2,2-dimetyletyl)carbamat (365)

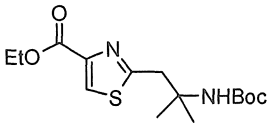


Theo cách tương tự với quy trình chung 11, chất phản ứng Lawesson (3,29 g, 8,14 mmol) và tert-butyl N-(2-carbamoyl-2,2-dimetyletyl)carbamat (363) (3,2 g, 14,8 mmol) trong DCM (65 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,67 g, 49%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc-Heptan).

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 3,35 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 254,95 $[M+Na]^+$

Etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (366)

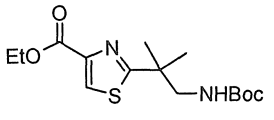


Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl N-(1-carbamothioyl-2-metylpropan-2-yl)carbamat (364) (0,91 g, 3,93 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (0,64 ml, 4,33 mmol) và $CaCO_3$ (0,22 g, 2,16 mmol) trong EtOH (10 ml) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,285 g, 19%) là dầu màu cam sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,42 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 329,00 $[M+H]^+$

Etyl 2-(1-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (367)



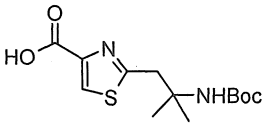
Theo cách tương tự với quy trình chung 1, tert-butyl N-(2-carbamothioyl-2,2-dimetyletyl)carbamat (365) (1,67 g, 7,9 mmol), etyl 3-brom-2-oxopropanoat (1,2 ml, 7,9 mmol) và $CaCO_3$ (0,4 g, 3,95 mmol) trong EtOH (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Phản ứng được xử lý thêm bằng $MgSO_4$ (0,8 g) và $CaCO_3$ (0,4 g, 3,95 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 7 giờ. Phản ứng được làm lạnh và dung môi được làm bay hơi để tạo ra phần còn lại được hấp thụ một phần trong EtOAc (50 ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (7 ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 15 ml) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu (2,61 g). Dầu được hòa tan trong DCM (50 ml) và TEA (2,9 ml, 20,58 mmol) được bổ sung sau đó bằng cách bổ sung từng giọt chứa di-tert-butyl dicacbonat

(3,74 g, 17,15 mmol) trong DCM (20 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10 ml) và lớp hữu cơ được được rửa bằng nước (20 ml), nước muối (20 ml), làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu (4,82 g). Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 0-50% EtOAc-heptan) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,4 g, 36%) là dầu màu vàng.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,06 (s, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (br s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 329,00 $[M+H]^+$

Axit 2-(2-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (368)

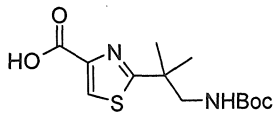


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (366) (0,285 g, 0,867 mmol, 85% tinh khiết) và LiOH (88 mg, 3,67 mmol) trong THF (4 ml) và H_2O (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,215 g, 66%, 68% tinh khiết) là dầu màu vàng sẫm. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,35 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,00 $[M+H]^+$

Axit 2-(1-{[(Tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (369)

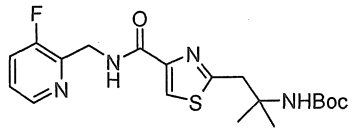


Theo cách tương tự với quy trình chung 5, etyl 2-(1-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat (367) (1,4 g, 4,12 mmol) và LiOH (0,49 g, 20,6 mmol) trong THF (20 ml) và nước (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,5 g, 98%, 83% tinh khiết) là dầu màu vàng được để yên hóa rắn. Hợp chất này được sử dụng mà không tinh chế.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,32 (s, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 3,18 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 301,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[1-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-2-metylpropan-2-yl]carbamat (370)

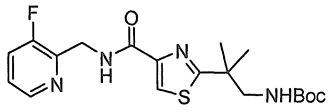


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (368) (0,28 g, 0,63 mmol, 68% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,20 g, 1,01 mmol), HATU (0,4 g, 1,04 mmol) và DIPEA (0,4 ml, 2,29 mmol) trong DMF (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,33 g, 84%, 72% tinh khiết) là dầu màu vàng sẫm sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan). Hợp chất này được sử dụng mà không tinh chế thêm.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 5,6, 1,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 409,05 $[M+H]^+$

Tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-2-metylpropyl]carbamat (371)

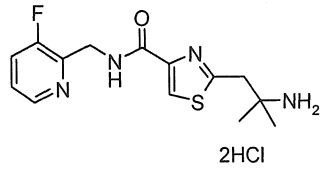


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-(1-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-metylpropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic (369) (0,64 g, 1,73 mmol, 83% tinh khiết), (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) (0,41 g, 2,08 mmol), HATU (0,79 g, 2,08 mmol) và DIPEA (0,99 ml, 5,71 mmol) trong DCM (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,78 g, 90% tinh khiết) sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% EtOAc / heptan) là dầu màu vàng được để yên hóa rắn.

1H-NMR (DMSO-d6, 250 MHz): d[ppm]= 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 1H), 6,97 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,8, 1,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,34 (s, 9H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 409,45 $[M+H]^+$

2-(2-Amino-2-metylpropyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (372)

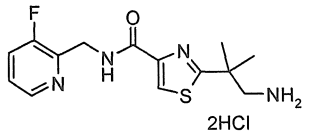


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[1-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-2-metylpropan-2-yl]carbamat (370) (0,33 g, 0,58 mmol, 72% tinh khiết) và HCl 12M (0,73 ml, 8,78 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,26 g, 90%, 76% tinh khiết) là gốc màu be được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]=8,53 (dd, J = 5,3, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 4,91 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,46 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 308,95 là bazơ tự do $[M+H]^+$

2-(1-Amino-2-metylpropan-2-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (373)

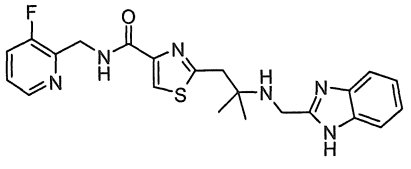


Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-[2-(4-{[(3-flopyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)-2-metylpropyl]carbamat (371) (1,78 g, 3,93 mmol, 90% tinh khiết) và HCl 12M (6,61 ml, 79,3 mmol) trong MeOH (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,54 g, 98%) là bọt màu nâu. Được sử dụng mà không tinh chế.

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 4,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,58 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp A): [*m/z*]: 309,00 là bazơ tự do $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]-2-metylpropyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 231)

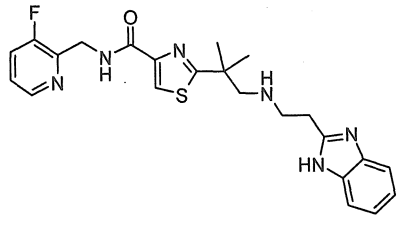


Theo cách tương tự với quy trình chung 3, 2-(2-amino-2-metylpropyl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (372) (0,26 g, 0,52 mmol, 77% tinh khiết) 1H-1,3-benzodiazol-2-carbaldehyt (0,106 g, 0,73 mmol), DIPEA (0,36 ml, 2,09 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 50°C trong 3,5 giờ, sau đó bổ sung $NaBH_4$ (35 mg, 0,93 mmol) ở nhiệt độ 0°C, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,054 g, 24%) là chất rắn dạng kem sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-6% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-20% MeOH / DCM).

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]=8,14 - 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 4,70 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,25 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 439,1 $[M+H]^+$

2-(1-{[2-(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)etyl]amino}-2-metylpropan-2-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 242)



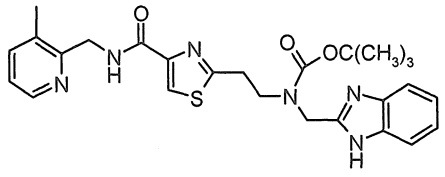
Theo cách tương tự với quy trình chung 8, 2-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit dihydroclorua (373) (1,54 g, 3,85 mmol), N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (0,81 g, 4,24 mmol) và DBU (1,73 ml, 11,56 mmol) trong MeCN (35 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ tạo ra hỗn hợp chứa sản phẩm cộng mono : bis được alkyl hóa (3,7:1) (2,23 g) là dầu màu cam. Hợp chất này được phản ứng tiếp với bột sắt (0,86 g) trong AcOH (10 ml) ở nhiệt độ 75°C trong 0,5 giờ để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (0,29 g, 17%) là chất rắn màu trắng đục sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% MeOH / DCM) sau đó bằng sắc ký cột kp-NH (rửa giải bằng gradien 0-5% MeOH / DCM) và phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,65 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,46 (s, 6H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 453,1 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 1 ở trên:

N-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (441)

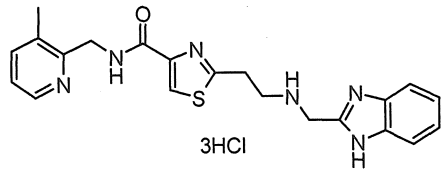


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)[(tert-butoxy)cacbonyl]amino]etyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (8) (2,75 g, 6,49 mmol), 1-(3-metylpyridin-2-yl)metanamin (1,19 g, 9,74 mmol), DIPEA (3,39 ml, 19,47 mmol) và HATU (4,94 g, 12,98 mmol) trong DMF (50 ml) trong 16 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,7 g, 51%) là bọt màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (Kp-NH, rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc / heptan) sau đó đồng sôi với heptan.

1H-NMR (MeOD, 250 MHz): d[ppm]= 8,32 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 10H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 507,1 $[M+H]^+$

2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit trihydroclorua (Hợp chất ví dụ số 55)



Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-N-[2-(4-{[(3-metylpyridin-2-yl)metyl]carbamoyl}-1,3-thiazol-2-yl)etyl]carbamat (441) (1,7 g, 3,36 mmol) và HCl 4M / dioxan (8,4 ml) trong dioxan (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,09 g, 63%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền từ Et_2O (2 x 30 ml), DCM (2 x 20 ml) và Et_2O (2 x 30 ml) sau đó tái tinh thể từ DCM / MeOH và Heptan.

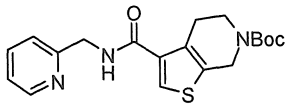
1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 10,29 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H),

7,73 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,41 (dt, J = 6,1, 3,3 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (dt, J = 35,5, 7,0 Hz, 5H), 2,50 (s, 3H)

HPLCMS (Phương pháp C): [*m/z*]: 407,05 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 41 ở trên:

Tert-butyl 3-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-6-carboxylat (449)

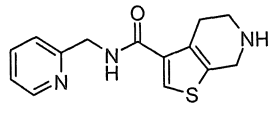


Theo cách tương tự với quy trình chung 6, axit 6-(tert-butoxycacbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-3-carboxylic (220 mg, 0,77 mmol), 1-(pyridin-2-yl)metanamin (88 µl, 0,85 mmol), DIPEA (407 µl, 2,33 mmol) và HATU (443 mg, 1,17 mmol) trong DCM (12 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ tạo ra hợp chất ở tiêu đề (466 mg) là dầu màu vàng sau khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 50-100% EtOAc / heptan).

1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): d[ppm]= 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H)

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 374,05 $[M+H]^+$

N-(pyridin-2-ylmetyl)-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-3-carboxamit (450)



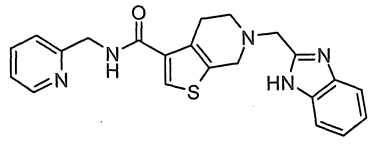
Theo cách tương tự với quy trình chung 2, tert-butyl 3-[(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl]-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-6-carboxylat (449) (466 mg, 1,09 mmol) và TFA (940 µl) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tạo ra hợp

chất ở tiêu đề (130 mg, 44%) là dầu màu vàng. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,49 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp E): [*m/z*]: 273,95 $[M+H]^+$

6-(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 48)

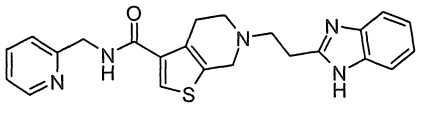


Theo cách tương tự với quy trình chung 7, N-(pyridin-2-ylmetyl)-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-3-carboxamit (450) (65 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (49 mg, 0,36 mmol) và 2-(clometyl)-1H-benzimidazol (44 mg, 0,26 mmol) trong axeton (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (25 mg, 26%) là chất rắn màu vàng nhạt sau khi tinh chế sắc ký cột nhanh (kp-NH, rửa giải bằng gradien 0-10% MeOH / DCM) sau đó bằng phương pháp HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,36 (s, 1H), 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp D): [*m/z*]: 404,2 $[M+H]^+$

6-[2-(1H-1,3-Benzodiazol-2-yl)etyl]-N-(pyridin-2-ylmetyl)-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 49)



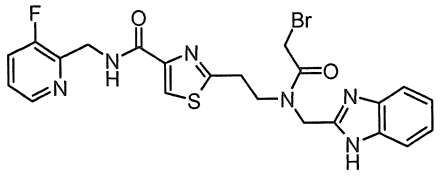
Theo cách tương tự với quy trình chung 7, N-(pyridin-2-ylmetyl)-4H,5H,6H,7H-thieno[2,3-c]pyridin-3-carboxamit (450) (65 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (49 mg, 0,36 mmol) và 2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol (47 mg, 0,26 mmol) trong axeton (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó bổ sung DMF (5 ml), NaI (39 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,16 ml, 0,95 mmol) và 2-(2-cloetyl)-1H-benzimidazol (94 mg, 0,52 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, tạo ra hợp chất ở tiêu đề (9 mg, 9%) là chất rắn màu cam sau khi tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 12,17 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 418,2 $[M+H]^+$

Sơ đồ chung 42 ở trên:

2-{2-[N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-2-bromacetamido]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (451)

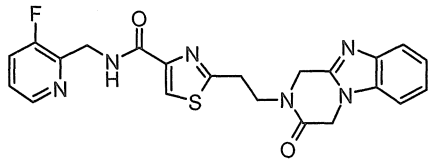


2-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 40) (150 mg, 0,37 mmol) và TEA (127 µl, 0,91 mmol) được hòa tan trong DCM (10 ml) và bromaxetyl clorua (61 µl, 0,73 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (20 ml) và được chiết bằng DCM (3 x 30 ml) và 4:1 clorofom / IPA (30ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng

gradien 0-5% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (224 mg, 82% tinh khiết) là phần màu nâu. Hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLCMS (Phương pháp M): [*m/z*]: 530,85 / 532,85 $[M+H]^+$

N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(2-{12-oxo-1,8,11-triazatrixyclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-11-yl}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 275)

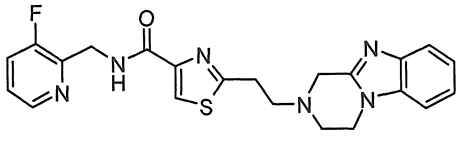


2-{2-[N-(1H-1,3-benzodiazol-2-ylmetyl)-2-bromacetamido]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (451) (220 mg, 0,41 mmol, 82% tinh khiết) được hòa tan trong THF (10 ml) và NaH (60%, 50 mg, 1,24 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Phản ứng được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (20 ml) và được chiết bằng DCM (3 x 20 ml) và 4:1 clorofom / IPA (20 ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản tạo ra hợp chất ở tiêu đề (15 mg, 8%) là chất rắn màu trắng đục.

1H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz): d[ppm]= 8,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 5,4, 3,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 451,2 $[M+H]^+$

N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-2-(2-{1,8,11-triazatrixyclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-2(7),3,5,8-tetraen-11-yl}etyl)-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 276)

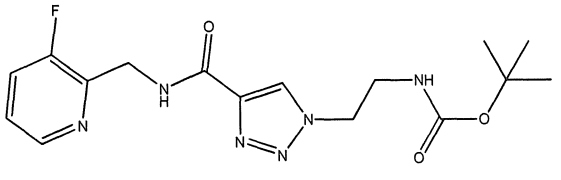


2-{2-[(1H-1,3-Benzodiazol-2-ylmetyl)amino]etyl}-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 40) (150 mg, 0,37 mmol) và TEA (509 µl, 3,65 mmol) được kết hợp trong DMF (4 ml) và 1,2-dibrometan (315 µl, 3,65 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 40 phút, sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 50 ml) và chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng LiCl nước (2M, 50 ml), làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng quy trình HPLC điều chế cơ bản sau đó bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-4% MeOH / DCM) tạo ra hợp chất ở tiêu đề (45 mg, 28%) là chất rắn màu vàng nhạt.

1H-NMR (MeOD, 500 MHz): d[ppm]= 8,37 (dt, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 4,80 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

HPLCMS (Phương pháp B): [*m/z*]: 437,1 $[M+H]^+$

tert-butyl (2-(4-(((3-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etyl)carbamat (452)

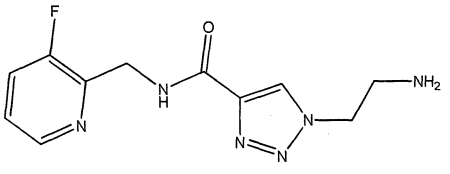


Axit 1-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic (có bán trên thị trường) (2,0 g, 7,8 mmol) trong 50ml DCM được làm lạnh đến nhiệt độ -5°C và N-metylmorpholin (0,94 ml, 8,6 mmol) và etylclofomat được bổ sung vào hỗn hợp này. Trong bước bổ sung, nhiệt độ được giữ dưới 0°C và sau khi bổ sung hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong một giờ. Phần N-metylmorpholin thứ hai (2,7 ml, 24,2 mmol) và (3-Flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (A2) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. 50ml nước

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô ($Na2SO_4$), được lọc và được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,1 g, 74%).

1H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 8,82 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 9H)

1-(2-aminoetyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit hydroclorua (453)

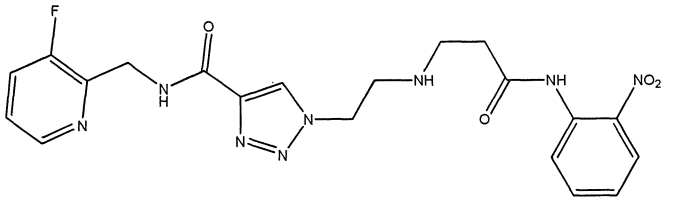


1,5HCl

16ml HCl đặc được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(4-(((3-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etyl)carbamat (452) (2,00 g, 5,49mmol) trong 100ml metanol và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,74 g, 99%) là chất rắn màu trắng.

1H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 8,99 (t, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,71 (d, 2H), 3,37 (m, 2H)

N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (454)

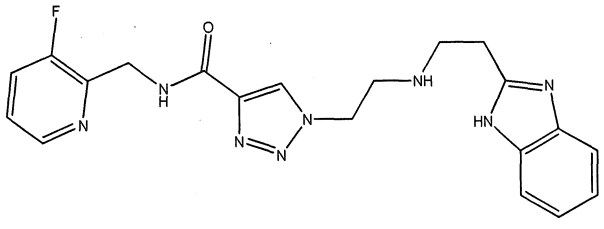


1-(2-aminoetyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit hydroclorua (453) (4,46 g, 13,2mmol) và DBU (10,1 g, 66,1 mmol) được tạo huyền phù trong 120ml axetonitril. N-(2-Nitrophenyl)prop-2-enamit (D) (2,54 g, 13,2 mmol) trong

10ml axetonitril được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khi khô và được hòa tan lại trong 100ml DCM. 50ml nước được bổ sung và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không vào sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (2,1 g, 35%).

1H-NMR (DMSO, 400 MHz): d[ppm]= 10,55 (s, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,51 (m, 2H)

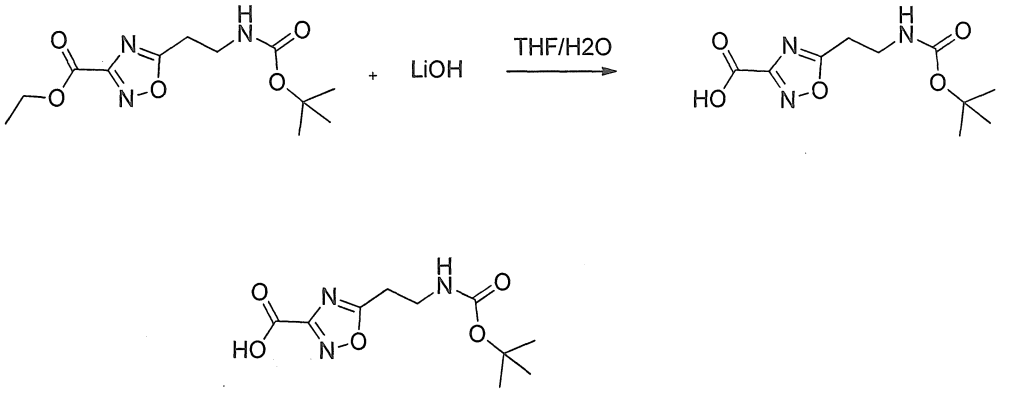
1-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etyl)amino)etyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 277)



N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (454) (900 mg, 1,97 mmol) và bột sắt (335 mg, 5,92 mmol) được tạo huyền phù trong 10ml axit axetic và được khuấy trong nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khi khô và phần còn lại được xử lý bằng 60ml clorofom/isopropanpol (1:4). Độ pH được điều chỉnh đến 11 bằng cách bổ sung NaOH 1N và các pha được tách. Sau khi chiết pha nước bằng clorofom pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (430 mg, 53%).

1H-NMR (d4-metanol, 400 MHz): d[ppm]= 8,40 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,18-12 (m, 2H), 4,78 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,10-3,0 (m, 4H)

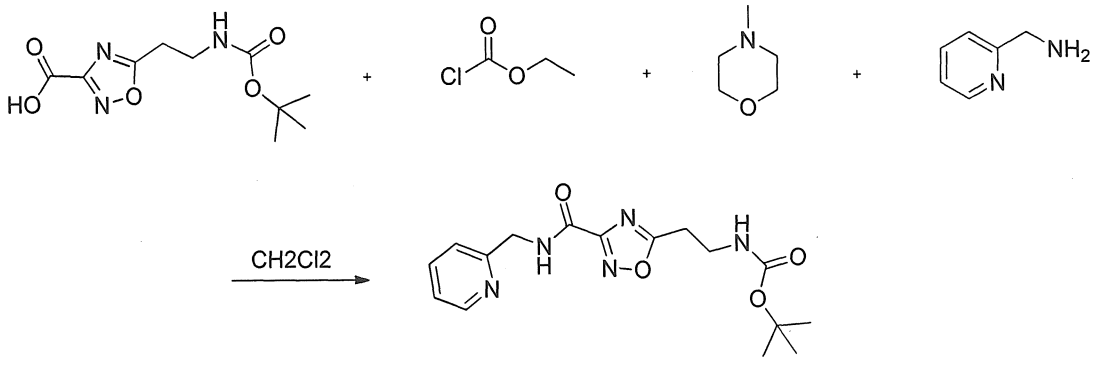
Axit 5-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylic

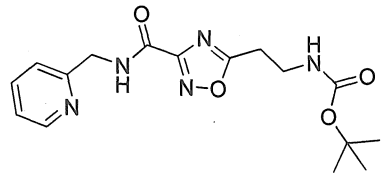


Axit 5-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylic

Bổ sung etyl 5-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (4 g, 14,06 mmol), THF (80 ml) và nước (20 ml) vào bình đáy tròn có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Lithi hydroxit (1 g, 41,75 mmol) sau đó được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được axit hóa đến pH 2,8 (sử dụng 32% HCl dạng nước), được chiết bằng etyl axetat (3 x 80 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là dầu màu nâu (2,95 g), được sử dụng mà không tinh chế.

tert-butyl (2-(3-((pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat



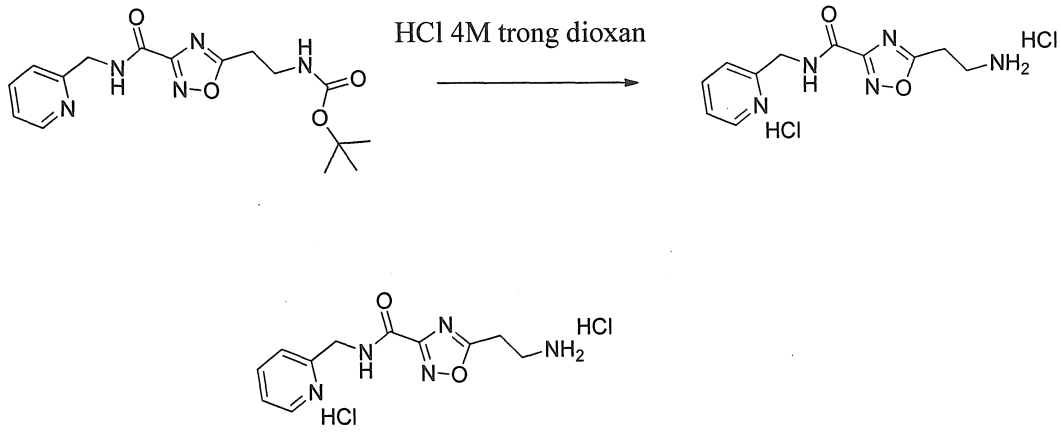


tert-butyl (2-(3-((pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat

Bổ sung 4-metylmorpholin (2,8 ml, 25,47 mmol) và etylcloformat (1 ml, 10,46 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylic (2,95 g, 11,47 mmol) trong 100 ml diclometan ở nhiệt độ 0°C. Sau 60 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C, 2-picolylamin (1,7 ml, 16,82) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (100 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng ở cột 100g SNAP Ultra (rửa giải với nồng độ 0 đến 100% etylaxetat trong petrolete) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (2,29 g, 6,6 mmol, 58%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

5-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua

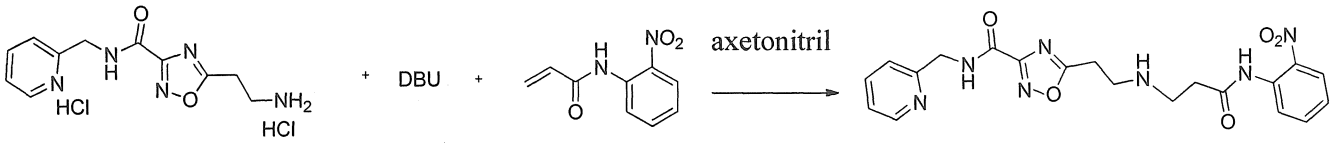


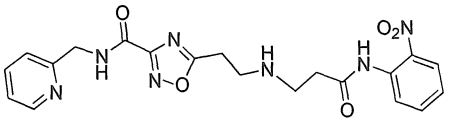
5-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua

Bổ sung HCl 4M trong dioxan (25 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(3-((pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat (2,41 g, 6,94 mmol) trong dioxan (25 ml). Sau khi khuấy ở RT trong 2 giờ hỗn hợp phản ứng được làm bay

hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là dầu màu nâu (2,83 g), được sử dụng mà không tinh chế.

5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



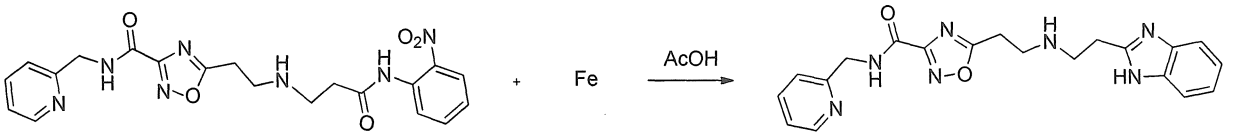


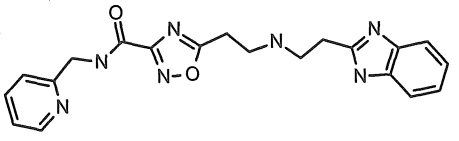
5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

Trong bình đáy tròn, 5-(2-aminoetyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua (3,48 g, 9,76 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (100 ml) trong nitơ và 1,8-diazabixycloundec-7-en (DBU) (7,1 ml, 47,48 mmol, 4,9 eq) được bổ sung từng giọt sau đó bằng N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (1,9 g, 9,89). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được làm bay hơi, được pha loãng bằng 100 ml diclometan, được rửa bằng 50 ml nước, làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 100 g SNAP Ultra (rửa giải mỗi lần với gradien từ 0 đến 25% metanol trong diclometan) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (0,74 g, 1,7 mmol, 17%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,4 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

5-(2-((2-(1 H-benzo[d]imidazol-2-yl)etyl)amino)etyl)- N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 278)



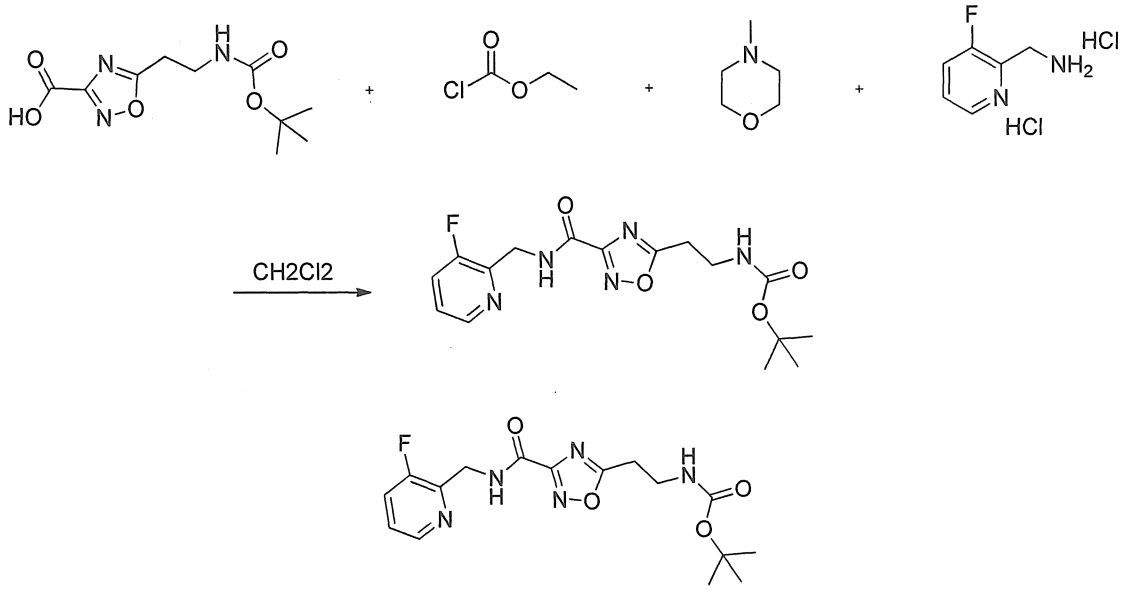


5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etyl)amino)etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (0,74 g, 1,68 mmol) được hòa tan trong axit axetic (5 ml) trong nitơ và bột sắt (0,3 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh ở RT, toluen (50 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được làm bay hơi. Hỗn hợp chứa clorofom : IPA (4:1, 40 ml) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, bazơ hóa sử dụng dung dịch NaOH 6M đến pH 10-12, được lọc, làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 50g SNAP KP-Sil (rửa giải với gradien từ 0 đến 25% metanol trong diclometan) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (0,31 g, 0,8 mmol, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

tert-butyl (2-(3-(((3-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat

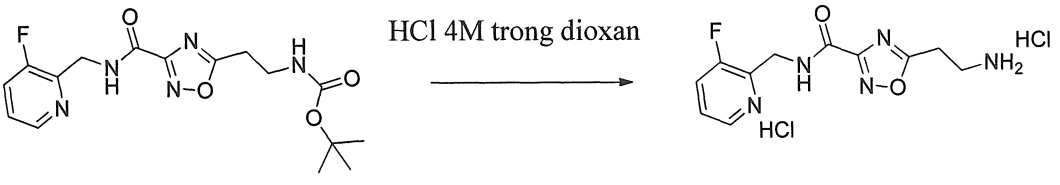


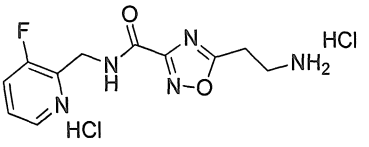
tert-butyl (2-(3-(((3-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat

Bổ sung 4-metylmorpholin (20 ml, 182 mmol) và etylcloformat (2,7 ml, 28,24 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylic (8,16 g, 31,72 mmol) trong 400 ml diclometan ở nhiệt độ -5°C. Sau 60 phút khuấy ở nhiệt độ -5°C, (3-flopyridin-2-yl)metanamin dihydroclorua (9,50, 47,73) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy 2 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (400 ml), làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 100g SNAP Ultra (rửa giải với gradien từ 0 đến 100% etylaxetat trong petrolete) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (4,15 g, 11,4 mmol, 36%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,3 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

5-(2-aminoetyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua

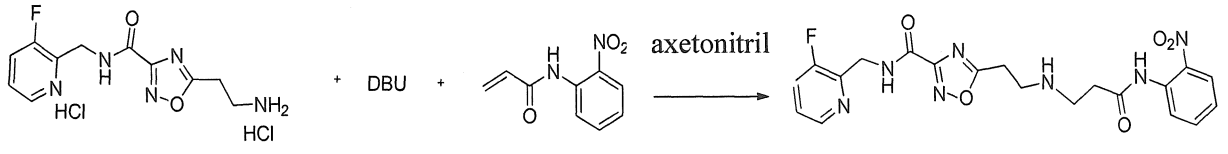


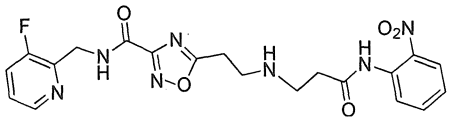


5-(2-aminoetyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua

Bổ sung HCl 4M trong dioxan (50 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(3-(((3-flopyridin-2-yl)metyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl)carbamat (4,23 g, 11,58 mmol) trong dioxan (50 ml). Sau khi khuấy ở RT trong 3 giờ hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là dầu màu nâu (3,78 g), được sử dụng mà không tinh chế.

N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit





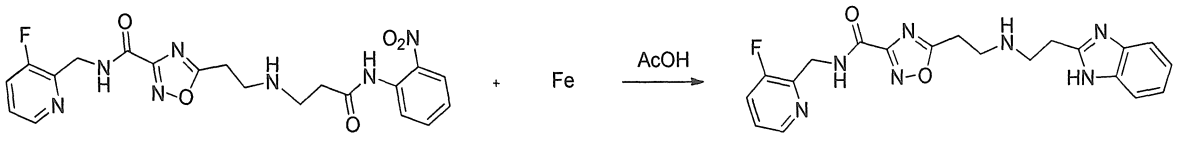
N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

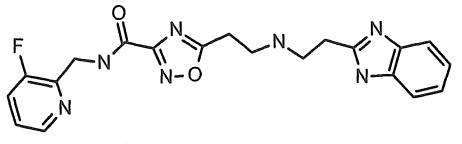
Trong bình đáy tròn, 5-(2-aminoetyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit dihydroclorua (3,72 g, 9,93 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (100 ml) trong nitơ và 1,8-diazabixycloundec-7-en (DBU) (7,42 ml, 49,65 mmol, 5 eq) được bổ sung từng giọt sau đó bằng N-(2-nitrophenyl)prop-2-enamit (1,91 g, 9,93). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được làm bay hơi, được pha loãng bằng 100 ml diclometan, được rửa bằng 50 ml nước, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 100g SNAP KP-Sil (rửa giải với gradien từ 0 đến 25% metanol trong diclometan) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (1,7 g, 3,7 mmol, 37%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,3 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H),

7,3 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H).

5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etyl)amino)etyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 279)



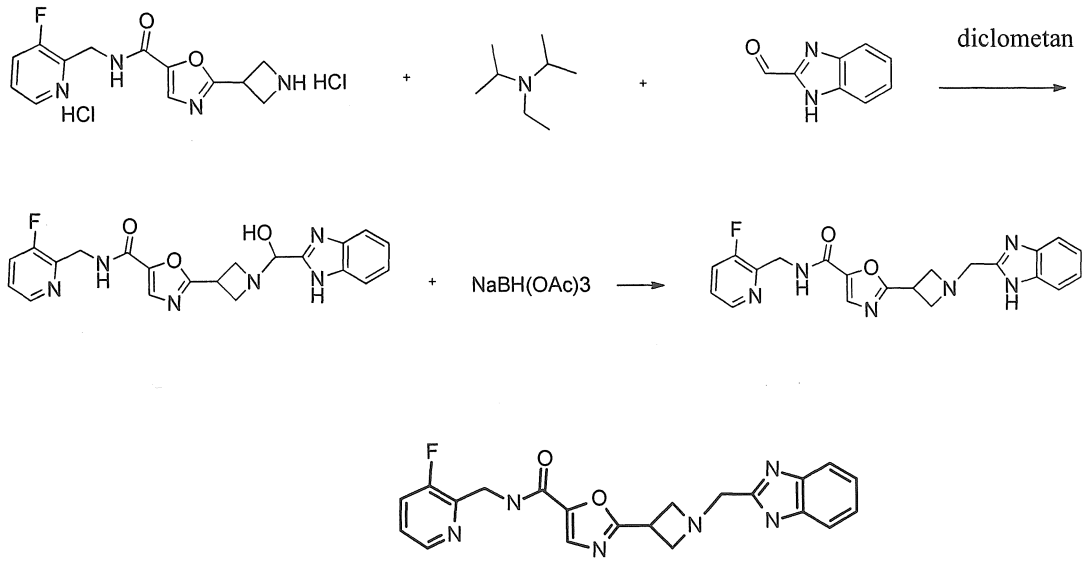


5-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etyl)amino)etyl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-5-(2-((3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)etyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (2,3 g, 5,03 mmol) được hòa tan trong axit axetic (20 ml) trong nitơ và bột sắt (1,4 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát ở RT, toluen (200 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được bay hơi. Hỗn hợp chứa clorofom : IPA (4:1, 100 ml) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C, bazơ hóa sử dụng dung dịch NaOH 6M đến pH 10-12, được lọc, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 100g SNAP KP-Sil (rửa giải với gradien từ 0 đến 25% metanol trong diclometan) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (1,51 g, 3,7 mmol, 74%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,2 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,4 (m, 2H).

2-(1-((1 H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)- N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)oxazol-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ số 280)



2-(1-((1 H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)-N-((3-flopyridin-2-yl)metyl)oxazol-5-carboxamit

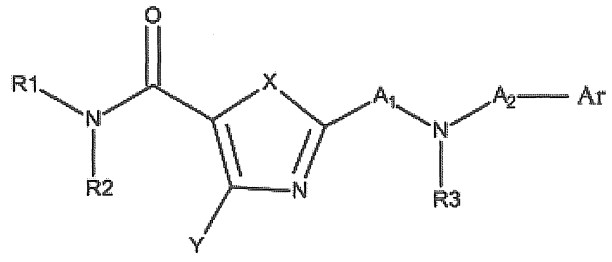
Trong bình đáy tròn, 2-(azetidin-3-yl)-N-[(3-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxamit dihydroclorua (hợp chất ban đầu tương tự như trong điều chế hợp chất ví dụ số 2 ở trên) (4 g, 11,5 mmol) được pha loãng trong diclometan (1600 ml) trong nitơ và diisopropyletylamin (20 ml, 115 mmol, 11 eq) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở RT và sau đó 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehyt (2 g, 13,7 mmol, 1,3 eq) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ và sau đó natri triaxetoxybohydrit (5 g, 23,6 mmol, 2,3 eq) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (1000 ml), được tách ra, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng cột 100 g SNAP Ultra và sau đó cột 55 g SNAP NH (rửa giải mỗi lần với gradien từ 0 đến 25% metanol trong diclometan) để tạo ra dầu màu nâu nhạt (1,34 g, 3,3 mmol, 29%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,99 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,6 (2H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H).

MS (ESI+): m/z 407 $[M+H]^+$.

Các phương án của sáng chế:

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

R^1 và R^2 giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro,

- alkyl tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế,

- heteroaryl tùy ý được thế, hoặc

- R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại;

X là O hoặc S;

Y là hydro, alkyl hoặc halogen tùy ý được thế,

A^1 là

- alkandiyl tùy ý được thế;

A^2 là

- alkandiyl tùy ý được thế,

- liên kết trực tiếp, hoặc

- nhóm sulfonyl;

R^3 là

- hydro, hoặc

- alkyl tùy ý được thế; hoặc

A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng một vòng hoặc hai vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế; hoặc

R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

và

Ar là

- aryl tùy ý được thế,

- heteroaryl đơn vòng tùy ý được thế, hoặc

- heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, có thể được ngưng tụ với vòng được tạo ra bằng R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó:

R^1 và R^2 giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro,

- alkyl tùy ý được thế, hoặc

- R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có thể tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại;

X là O hoặc S;

Y là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, như tốt hơn là hydro hoặc metyl;

A^1 là alkandiyl tùy ý được thế;

A^2 là

- alkandiyl tùy ý được thế, hoặc

- liên kết trực tiếp;

R^3 là

- hydro, hoặc

- C_1-C_3-alkyl; hoặc

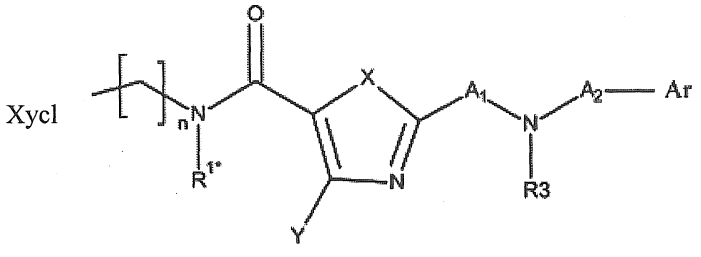
A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng béo 4 cạnh tùy ý được thế; hoặc

R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế; và

Ar là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế.

3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, trong đó:

ít nhất một trong số R^1 và R^2 là nhóm alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng, được thế bằng nhóm vòng "xycl", được ký hiệu là R^{2*}, tạo ra hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó

xycl được chọn từ

- aryl tùy ý được thế, và

- heteroaryl tùy ý được thế,

n là số nguyên từ 1 đến 3;

R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, được chọn từ:

- hydro, và

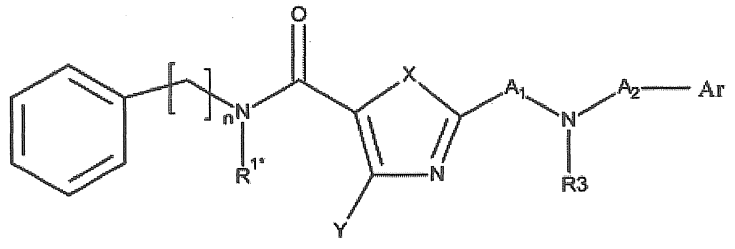
- alkyl tùy ý được thế, và

X, Y, R^3, A^1, A^2 và Ar có ý nghĩa như được xác định trong phương án ở trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó hợp chất này được xác định bằng:

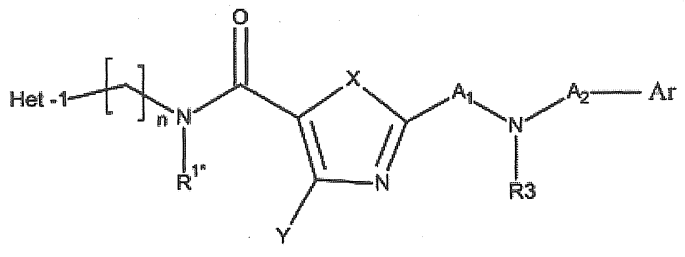
- công thức (IIIa):



(IIIa)

, hoặc

- công thức (IIIb):



(IIIb)

với Het-1 là

- heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, tùy ý ngưng tụ, hoặc

- heteroxyclyl béo 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, tốt hơn là heteroxyclyl béo 6 cạnh,

mà chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, tốt hơn là N;

và trong đó trong mỗi trường hợp n là số nguyên từ 1 đến 3;

R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, được chọn từ:

- hydro, và

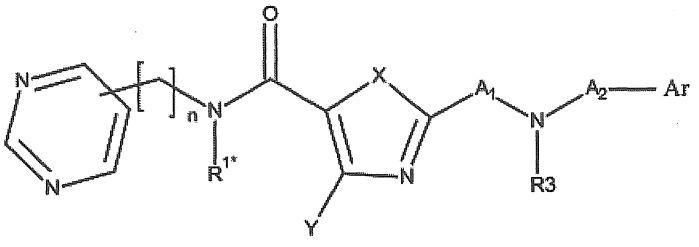
- alkyl tùy ý được thế; và

X, Y, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong phương án trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó hợp chất này được xác định bằng:

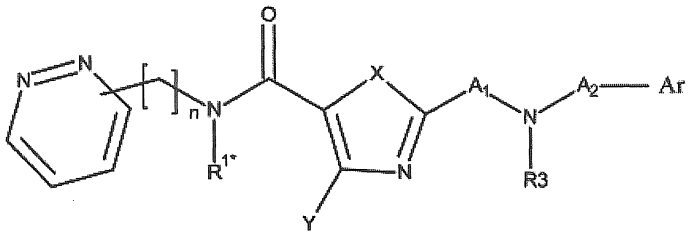
- công thức (IIIb-c):



(IIIb-c)

,

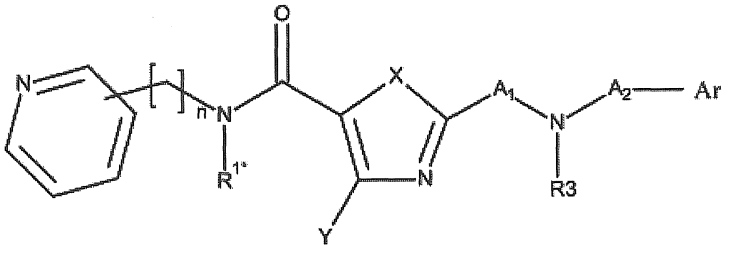
- công thức (IIIb-d):



(IIIb-d)

, và

- công thức (IIIb-e):



(IIIb-e)

;

trong đó mỗi vòng pyrimidinyl, pyridazinyl và pyridinyl có thể mang từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế khác;

và trong đó trong mỗi trường hợp n là số nguyên từ 1 đến 3;

R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, được chọn từ:

- hydro, và

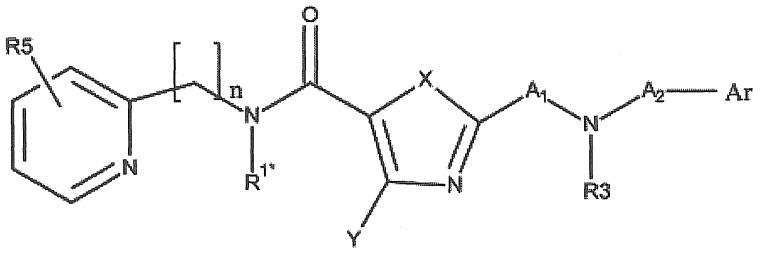
- alkyl tùy ý được thế; và

X, Y, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong phương án trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó hợp chất này được xác định bằng:

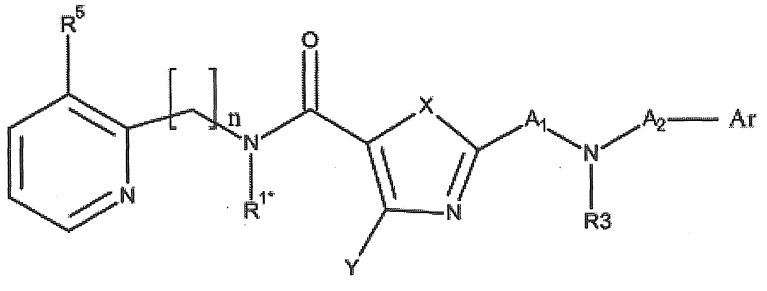
- công thức (IIIb-f):



(IIIb-f)

trong đó R^5 là từ 1 đến 3, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế tùy ý, mà tốt hơn là được chọn từ C_1-C_3-alkyl và halogen, cụ thể như hợp chất có:

- công thức (IIIb-g)



(IIIb-g)

trong đó R^5 tốt hơn là được chọn từ C_1-C_3-alkyl và halogen, như tốt hơn là F;

và trong đó trong mỗi trường hợp n là số nguyên từ 1 đến 3;

R^1 hoặc R^2 còn lại, được ký hiệu là R^{1*}, được chọn từ:

- hydro, và

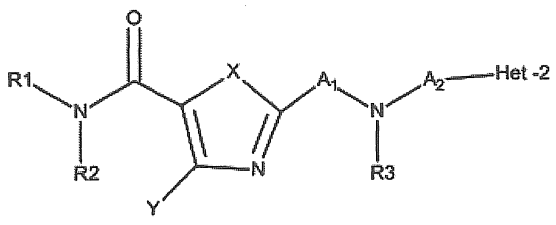
- alkyl tùy ý được thế; và

X, Y, R^3, A^1, A^2 và Ar có nghĩa như được xác định trong phương án trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó:

Ar là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng tùy ý được thế, tạo ra hợp chất có công thức (IV):



(IV)

,

với Het-2 là

- heteroaryl đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc

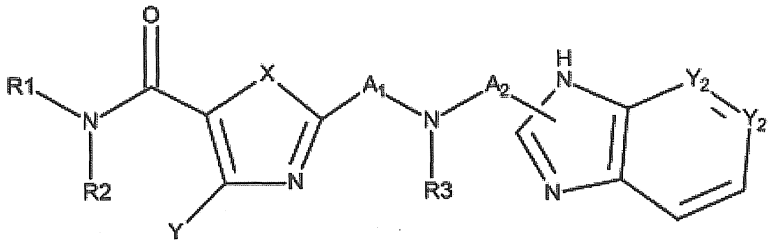
- heteroaryl hai vòng tùy ý được thế, có thể được ngưng tụ với vòng được tạo ra bằng R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với;

và trong đó X, Y, R^3, A^1, A^2 và Ar có ý nghĩa như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, được xác định bằng:

- công thức (IVc):



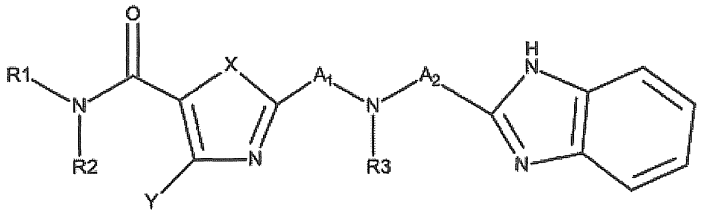
(IVc)

với

- cả hai Y^2 là C hoặc

- một Y^2 là N và một Y^2 là C,

cụ thể như hợp chất có công thức (IVd):



(IVd)

,

trong đó trong mỗi trường hợp vòng heteroaryl hai vòng của Het-2 có thể mang từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn là 1 hoặc 2 phần tử thế; và trong đó vòng heteroaryl hai vòng của Het-2 có công thức (IVc) hoặc (IVd), có thể ngưng tụ với vòng được tạo ra bằng R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, và

trong đó trong mỗi trường hợp R^1, R^2, X, Y, R^3, A^1 và A^2 có nghĩa như được xác định trong phương án trên;

hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó:

A^1 và A^2 là alkandiyl tùy ý được thế và giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ:

- metylen tùy ý được thế và

- etan-1,2-diyl tùy ý được thế, hoặc trong đó

- A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng béo 4 cạnh tùy ý được thế;

hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên để sử dụng làm thuốc.

11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên để sử dụng làm chất ức chế feroportin.

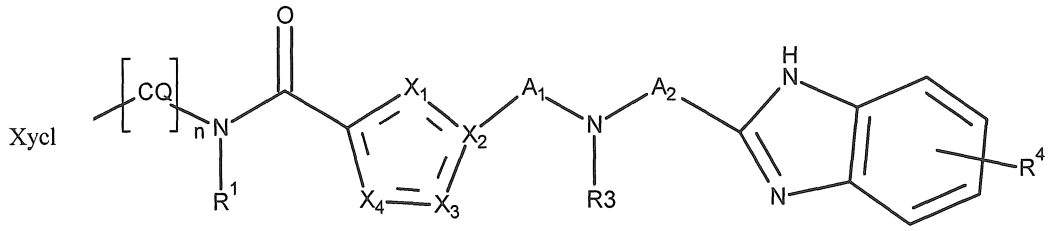
12. Hợp chất như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên để sử dụng trong ức chế vận chuyển sắt được trung gian bởi feroportin hoặc để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn chuyển hóa sắt dẫn đến lượng sắt tăng, sự quá tải sắt, bệnh liên quan đến hoặc gây ra bởi lượng sắt tăng hoặc sự quá tải sắt trong mô, bệnh liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả, bệnh gây ra bởi lượng hepcidin giảm, hoặc để hạn chế lượng sắt có sẵn đối với vi sinh vật gây bệnh, như vi khuẩn Vibrio vulnificus, và theo đó để sử dụng làm liệu pháp bổ trợ để điều trị lây nhiễm.

13. Hợp chất như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên để sử dụng theo phương án 12 trong đó các bệnh này liên quan đến hoặc gây ra bởi lượng sắt tăng hoặc sự quá tải sắt bao gồm bệnh thiếu máu Địa Trung Hải (bệnh thiếu máu Địa Trung Hải beta), bệnh nhiễm sắc tố sắt, bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson, tạo ra gốc tự do, gốc tự do oxy hóa (ROS) và mất cân bằng oxy hóa, sự tổn thương tim, gan và nội tiết gây ra bởi sự quá tải sắt, và viêm khởi đầu do sắt dư; và trong đó các bệnh này liên quan đến sự tạo hồng cầu không hiệu quả bao gồm hội chứng loạn sản tủy (MDS, rối loạn sinh tủy), bệnh tăng hồng cầu vô căn.

14. Thuốc chứa một hoặc nhiều hợp chất như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên, thuốc tốt hơn là để sử dụng như được xác định trong phương án 12 và 13, và có thể còn chứa một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất phụ trợ và/hoặc dung môi dược và/hoặc ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược, cụ thể hợp chất để phòng ngừa và điều trị sự quá tải sắt, bênh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh nhiễm sắc tố sắt, bệnh thoái hóa thần kinh (như bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson) và các triệu chứng liên quan, tốt hơn là hợp chất tạo chelat sắt; và trong đó thuốc tốt hơn là dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (A-II):



(A-II)

trong đó:

R^4 là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen,

- xyano,

- alkyl tùy ý được thế,

- alkoxy tùy ý được thế, và

- nhóm carboxyl;

X^1 là C, N, S hoặc O;

X^2 là C hoặc N;

X^3 là C, N, S hoặc O; và

X^4 là C, N, hoặc S

với điều kiện là có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại X,

và trong đó X^1, X^3 và X^4, khi có nghĩa là C hoặc N, có thể mang phần tử thế khác;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydro và

- alkyl tùy ý được thế;

Xycl được chọn từ nhóm bao gồm:

- aryl được thế và

- heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Q là

- hydro hoặc

- C_1-C_4-alkyl, có thể tạo ra vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với xycl;

n là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 8, tốt hơn là n là 0 hoặc từ 1 đến 4, tốt hơn là n là 0, 1, 2 hoặc 3;

A^1 là

- C_1-C_4-alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thế;

A^2 là

- C_1-C_4-alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, nhóm oxo và nhóm amino hoặc

- liên kết trực tiếp;

R^3 là

- hydro, hoặc

- alkyl tùy ý được thế; hoặc

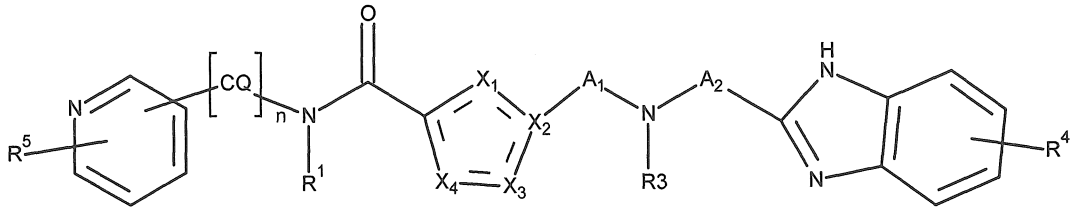
A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế; hoặc

R^3 và A^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

hoặc muối dược dụng của nó.

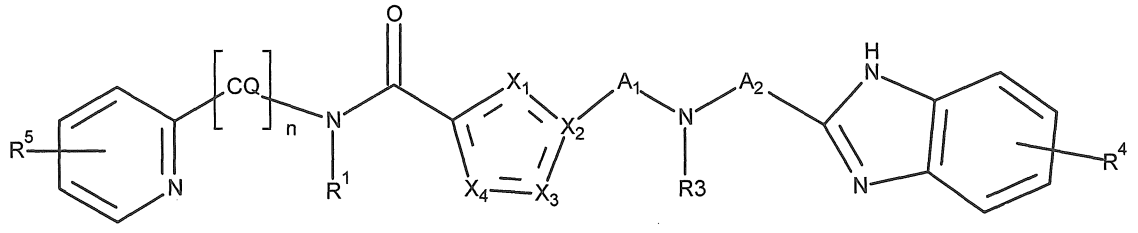
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó xycl là heteroaryl được thế hoặc không được thế:

như tốt hơn là pyridinyl được thế hoặc không được thế, tạo ra hợp chất có công thức (A-IIIb):



(A-IIIb)

tốt hơn là có công thức (A-IVb):



(A-IVb)

trong đó:

R^5 là từ 1 đến 4 phần tử thế tùy ý, có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

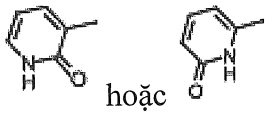
- halogen, tốt hơn là F và Cl,

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là metyl, triflometyl, hydroxymetyl,

- hydroxy,

- alkoxy, tốt hơn là metoxy,

- nhóm oxo (=O), tạo ra nhóm pyridinyl được thế có công thức:

 hoặc

- nhóm amino, như $–NH_2$, mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dialkylamino

- nhóm aminocacbonyl, tốt hơn là NH_2-(C=O)-,

- xyano, và

- nhóm heteroxyclyl, tốt hơn là nhóm morpholinyl,

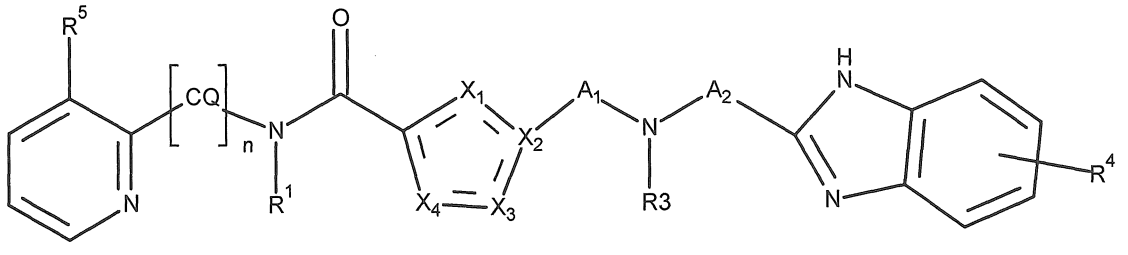
tốt hơn là:

R^5 là từ 1 đến 3 phần tử thế, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế, có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen
- alkyl tùy ý được thế,
- hydroxy, và
- alkoxy,

hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có công thức (A-IVd):



(A-IVd)

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 hoặc 3, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen và
- alkyl tùy ý được thế,

tốt hơn là R^5 là halogen,

tốt hơn nữa là R^5 được chọn từ Cl và F, thậm chí tốt hơn nữa là R^5 là F,

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó xycl là nhóm aryl, được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydroxy,
- halogen,
- xyano,

- alkyl tùy ý được thế,

- amino tùy ý được thế,

- axyl tùy ý được thế,

- alkoxy tùy ý được thế,

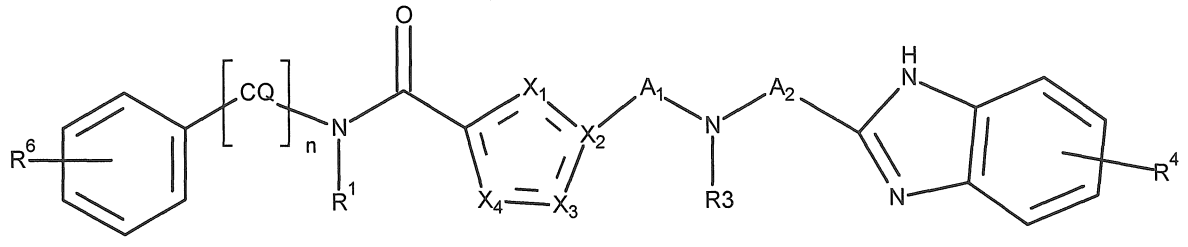
- aryloxy tùy ý được thế,

- heteroxyclyloxy tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế, và

- heteroxyclylyl tùy ý được thế;

tốt hơn là xycl là nhóm phenyl được thế, tạo ra hợp chất có công thức (A-Vb):



(A-Vb)

trong đó R^6 là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- hydroxy,

- halogen, tốt hơn là F và Cl,

- xyano,

- alkyl tùy ý được thế,

- amino tùy ý được thế, như ($-NH_2$) hoặc mono- hoặc dialkylamino, tốt hơn là dimetylamino,

- axyl tùy ý được thế,

- alkoxy tùy ý được thế, tốt hơn là metoxy, di-flometoxy và triflometoxy,

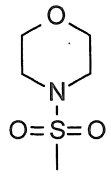
- aryloxy tùy ý được thế,

- heteroxyclyloxy tùy ý được thế,

- aryl tùy ý được thế, và

- heteroxyclylyl tùy ý được thế, tốt hơn là pyrolininyl, morpholinyl, và piperazinyl tùy ý được thế, và

- nhóm sulfonyl tùy ý được thế, như tốt hơn là sulfonyl được thế bằng heteroxyclyl, tốt hơn là có công thức:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 nêu trên, trong đó:

X^1 là N

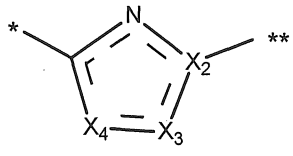
và trong đó có một hoặc hai nguyên tử khác loại X khác (X^2, X^3, X^4), và trong đó

X^2 là C hoặc N;

X^3 là C, N, S hoặc O; và

X^4 là C hoặc N,

tạo ra nhóm:



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

với điều kiện là trong trường hợp hai nguyên tử khác loại khác cả hai được chọn là N hoặc một là N và một là O (ngoại trừ X^2);

và trong đó X^3 và X^4, khi có nghĩa là C hoặc N, có thể mang phần tử thế khác,

hoặc muối dược dụng của nó.

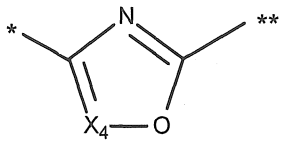
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó:

X^2 là C; và

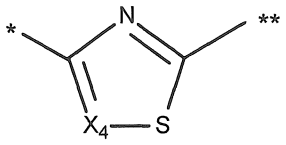
X^3 là O hoặc S và

X^4 là N hoặc C, tốt hơn là C,

tạo ra nhóm:



hoặc



, tương ứng

trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

và trong đó:

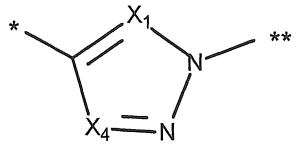
X^4 có thể mang phần tử thế khác;

hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

cả hai X^2 và X^3 là N,

tạo ra nhóm:



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

và trong đó

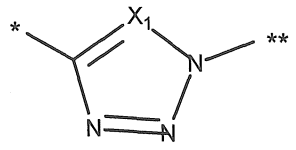
X^1 và X^4 là C;

và trong đó X^1 và/hoặc X^4 có thể mang phần tử thế khác;

hoặc

trong đó X^4 cũng là N,

tạo ra nhóm



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

và trong đó:

X^1 có thể mang phần tử thế khác;

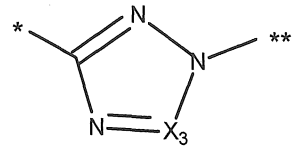
hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 nêu trên, trong đó:

X^1, X^2 và X^4 là N, và

X^3 là C,

tạo ra nhóm:



trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

và trong đó:

X^3 có thể mang phần tử thế khác,

hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 nêu trên, trong đó:

X^1 là O hoặc S,

X^2 là C,

X^3 là N, và

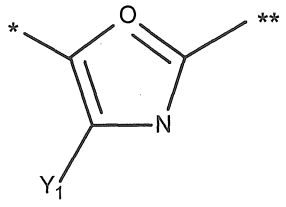
X^4 là C, và trong đó

Y^1 là

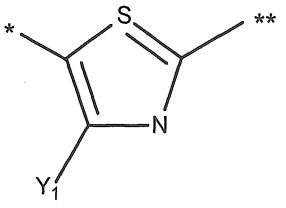
- hydro hoặc

- phần tử thế tùy ý với X^4;

tạo ra nhóm:



hoặc



, tương ứng,

trong đó * chỉ ra vị trí liên kết với nhóm aminocacbonyl và ** chỉ ra vị trí liên kết với nhóm A^1;

hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phần tử thế khác của X^1, X^3 và X^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

- halogen, tốt hơn là Cl, và

- alkyl tùy ý được thế, tốt hơn là C_1-C_3-alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể được thế bằng từ 1 đến 3 halogen hoặc bằng nhóm metylen; như tốt hơn là nhóm metyl, nhóm iso-propyl, nhóm CF_3 hoặc nhóm etyl được thế bằng metylen

hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

n là 1 và/hoặc

Q là H và/hoặc

R^1 là H

hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó:

A^1 và A^2 là alkandiyl tùy ý được thế và là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ:

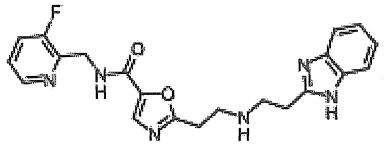
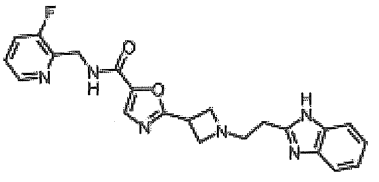
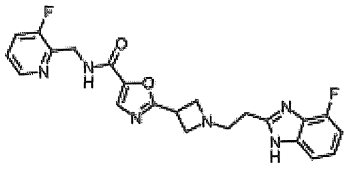
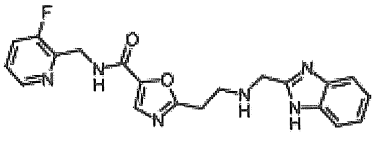
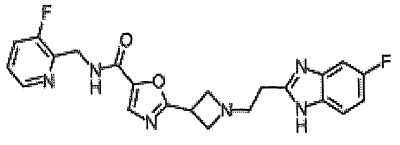
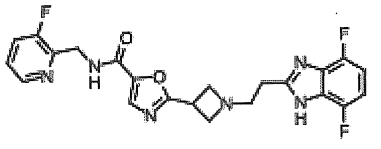
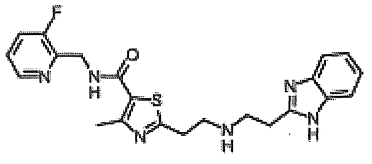
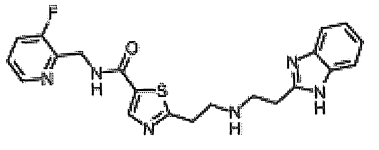
- metylen tùy ý được thế và

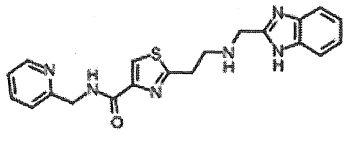
- etan-1,2-diyl tùy ý được thế, hoặc trong đó

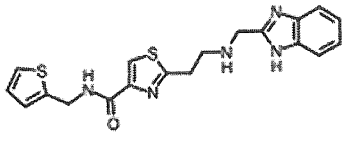
A^1 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo ra vòng đơn vòng béo có 4 cạnh tùy ý được thế;

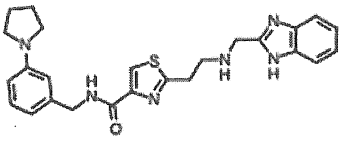
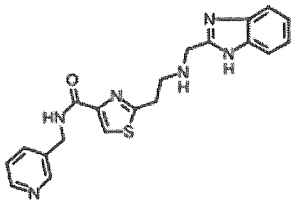
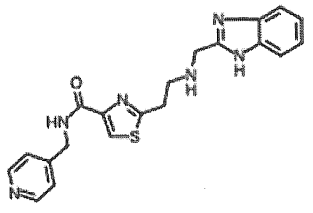
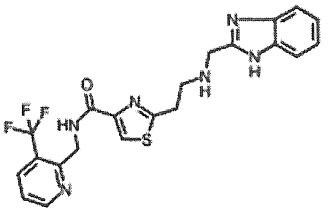
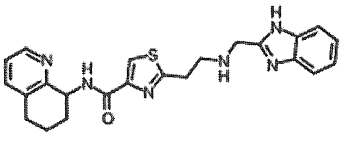
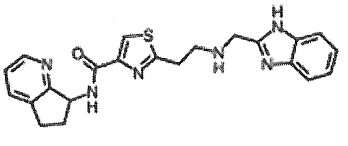
hoặc muối dược dụng của nó.

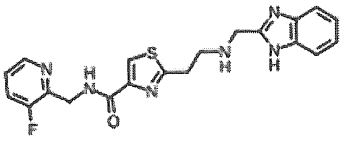
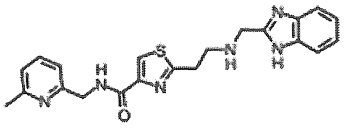
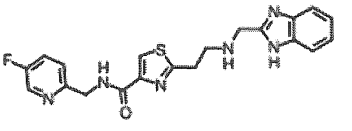
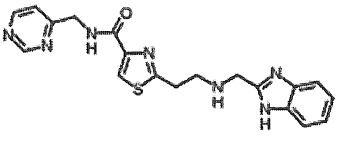
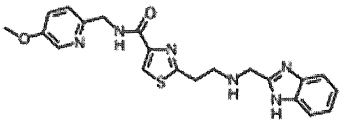
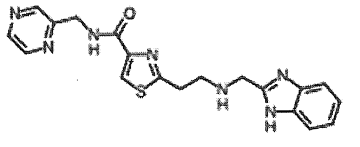
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này được chọn từ:

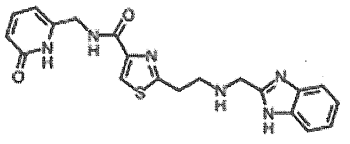
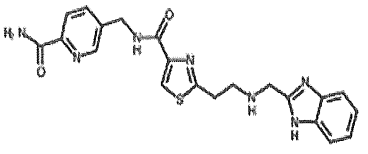
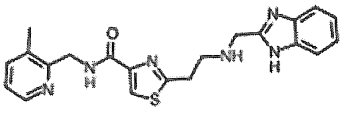
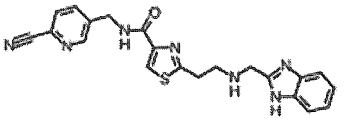
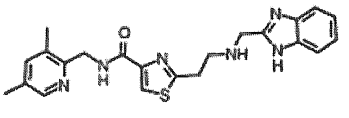
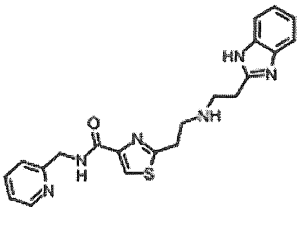
Ví dụ số	Cấu trúc	Ví dụ số	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

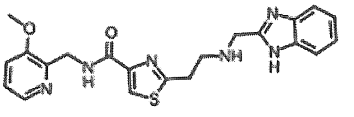
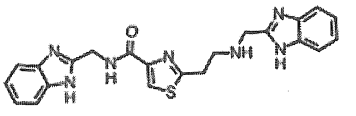
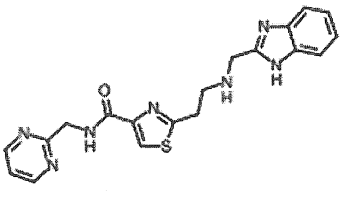
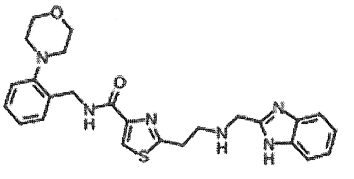
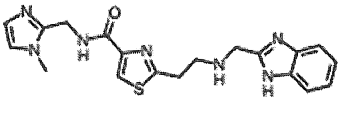
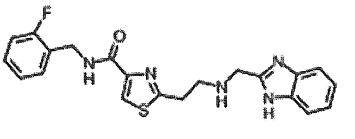
Ví dụ số	Hợp chất
12	

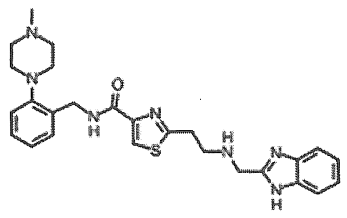
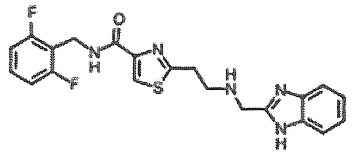
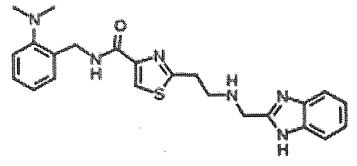
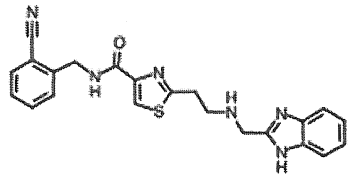
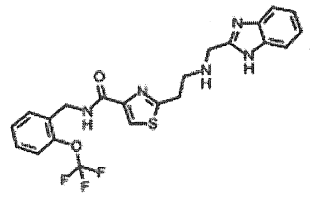
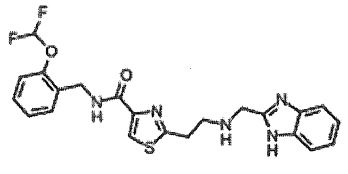
Ví dụ số	Hợp chất
16	

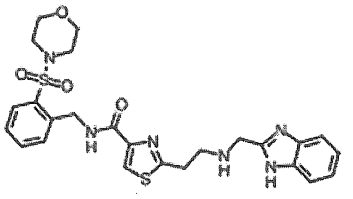
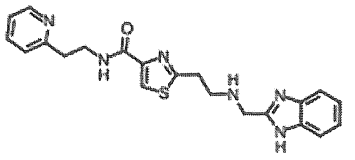
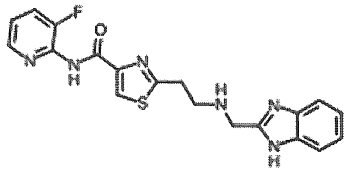
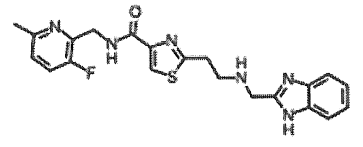
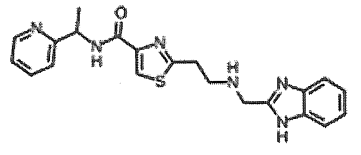
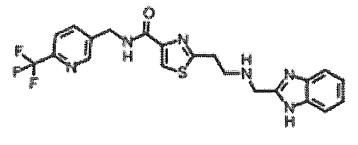
Ví dụ số	Hợp chất
21	
35	
36	
37	
38	
39	

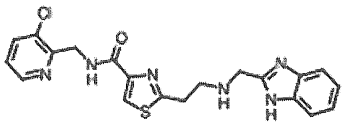
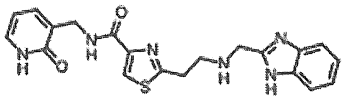
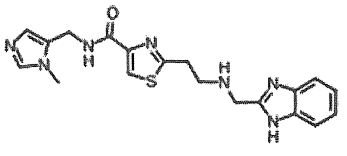
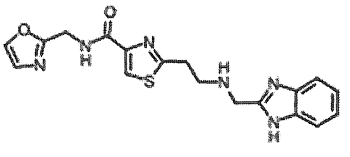
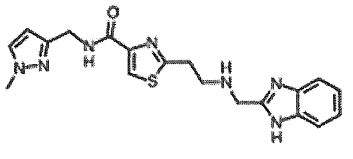
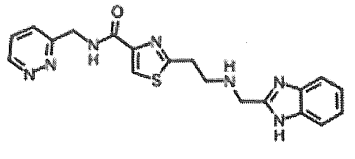
Ví dụ số	Hợp chất
40	
42	
43	
44	
45	
46	

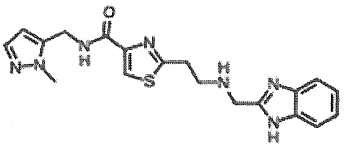
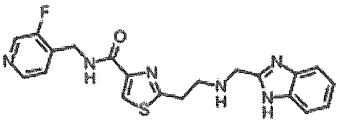
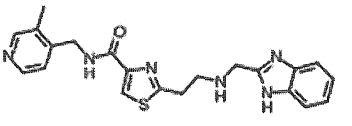
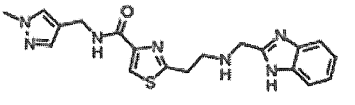
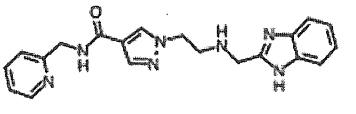
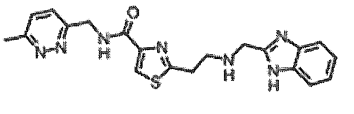
Ví dụ số	Hợp chất
47	
54	
55	
56	
57	
58	

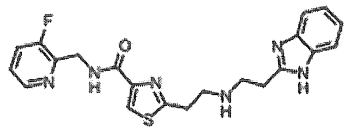
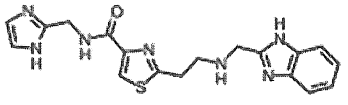
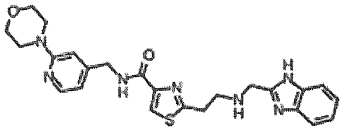
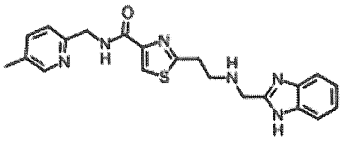
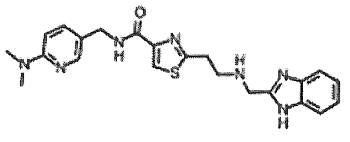
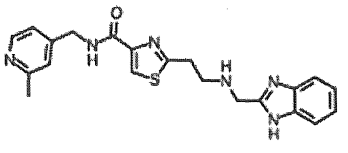
Ví dụ số	Hợp chất
59	
60	
61	
63	
64	
65	

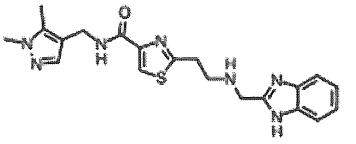
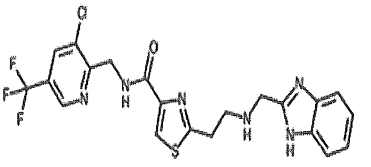
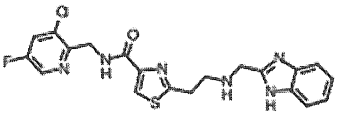
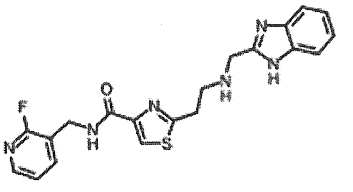
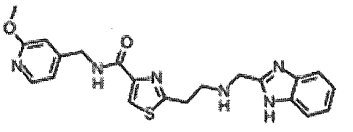
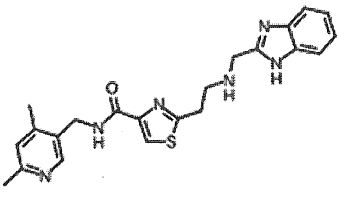
Ví dụ số	Hợp chất
68	
69	
70	
71	
72	
74	

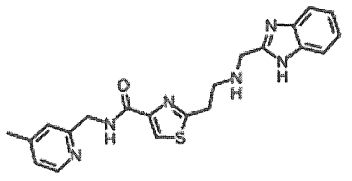
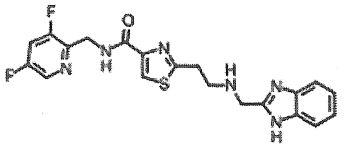
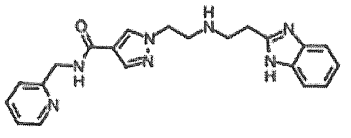
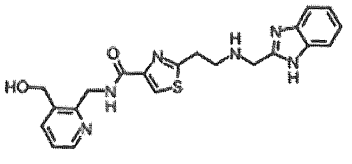
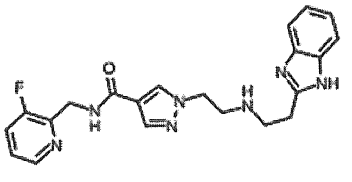
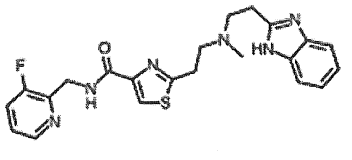
Ví dụ số	Hợp chất
75	
76	
77	
79	
80	
81	

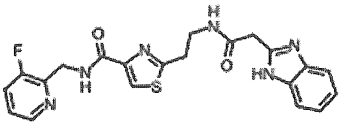
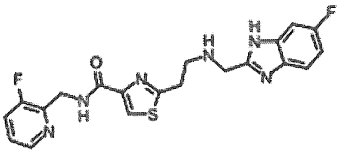
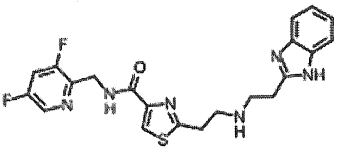
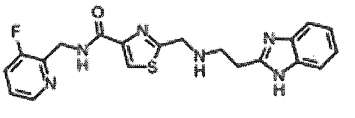
Ví dụ số	Hợp chất
82	
83	
84	
85	
86	
87	

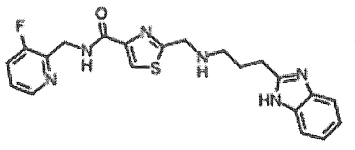
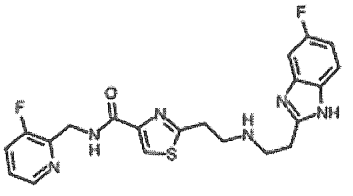
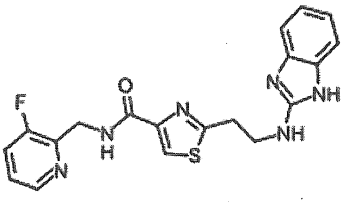
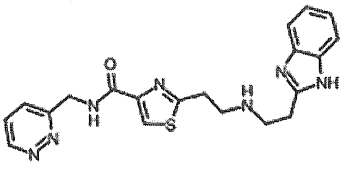
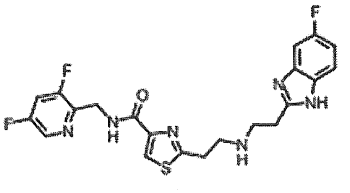
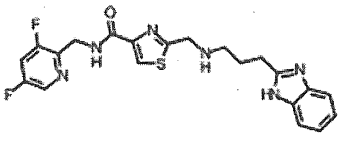
Ví dụ số	Hợp chất
88	
89	
90	
91	
92	
93	

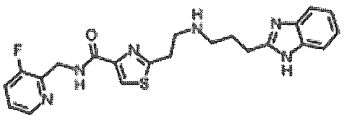
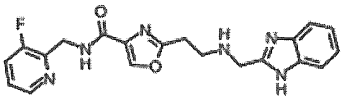
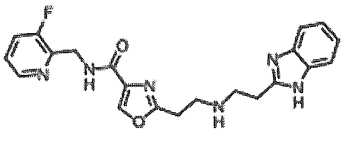
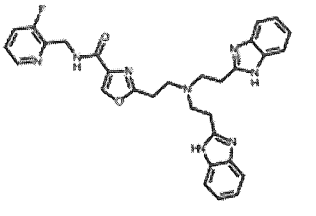
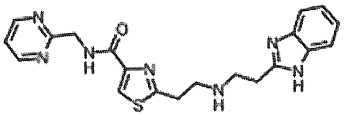
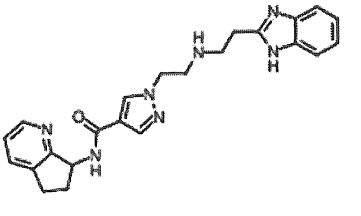
Ví dụ số	Hợp chất
94	
95	
96	
97	
98	
99	

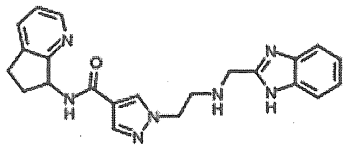
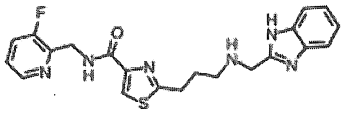
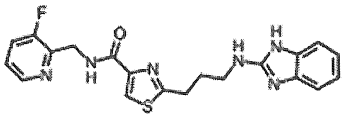
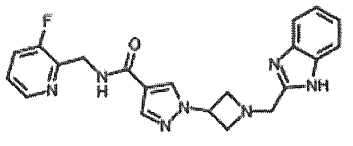
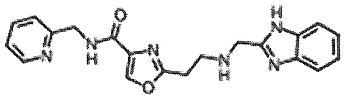
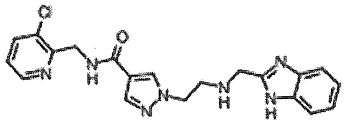
Ví dụ số	Hợp chất
100	
101	
102	
103	
104	
105	

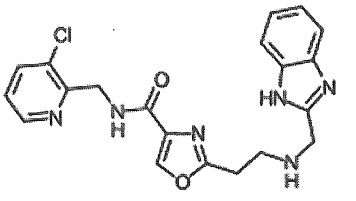
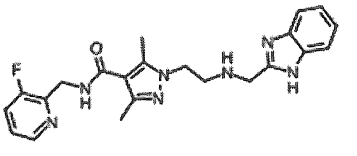
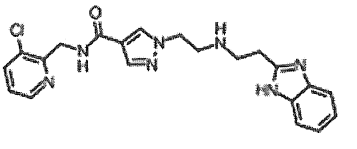
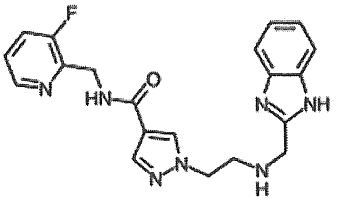
Ví dụ số	Hợp chất
106	
108	
109	
110	
111	
112	

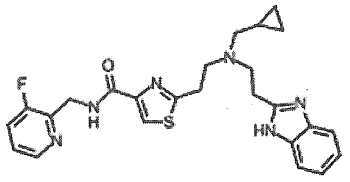
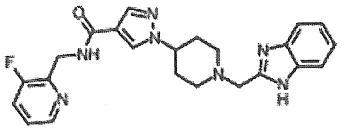
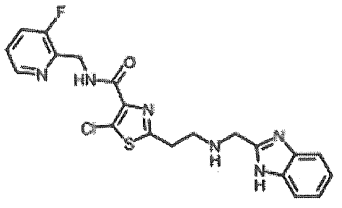
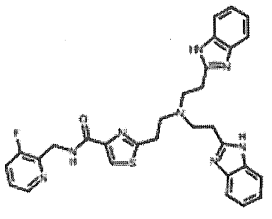
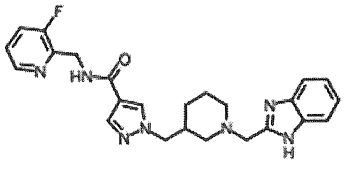
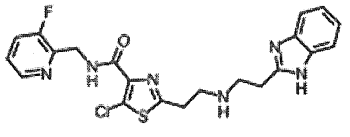
Ví dụ số	Hợp chất
113	
114	
116	
118	

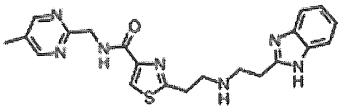
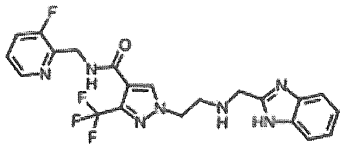
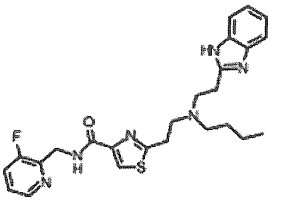
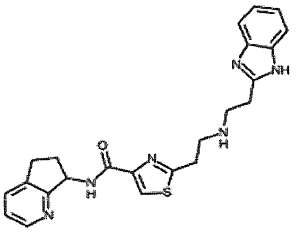
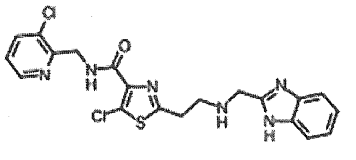
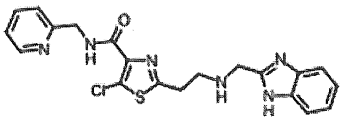
Ví dụ số	Hợp chất
119	
120	
121	
122	
123	
124	

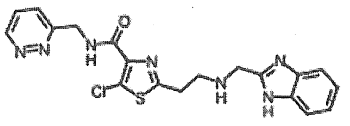
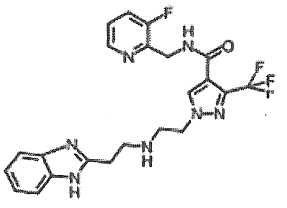
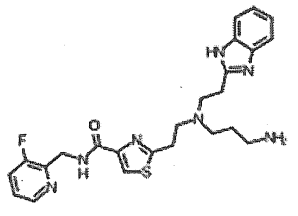
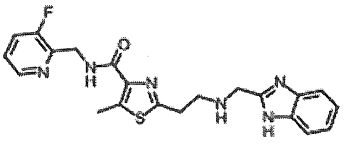
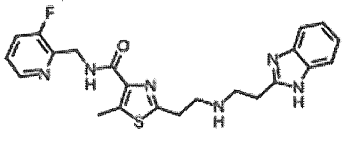
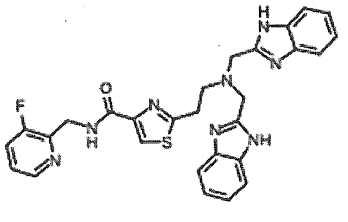
Ví dụ số	Hợp chất
125	
126	
127	
128	
129	
131	

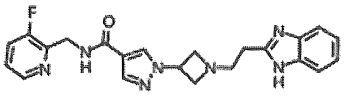
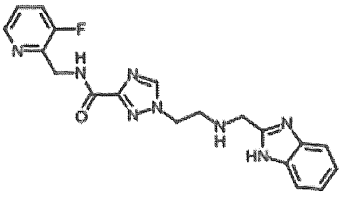
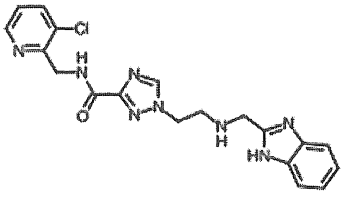
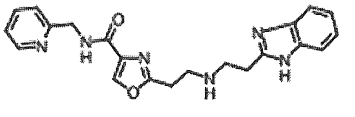
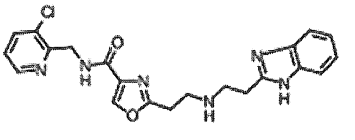
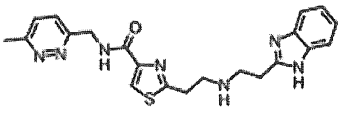
Ví dụ số	Hợp chất
132	
134	
135	
136	
137	
138	

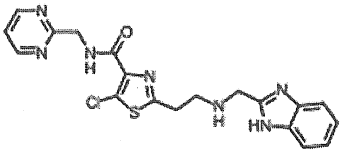
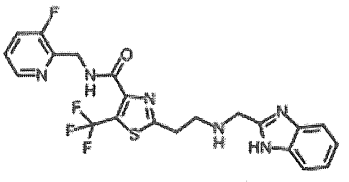
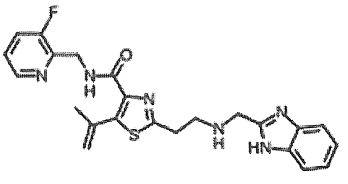
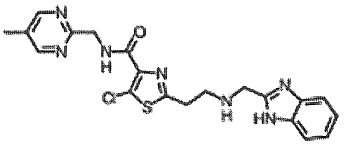
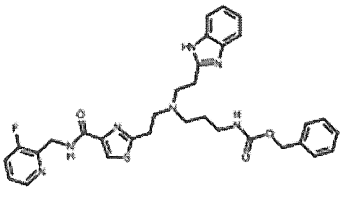
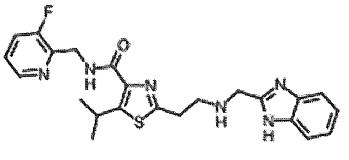
Ví dụ số	Hợp chất
141	
142	
144	
145	

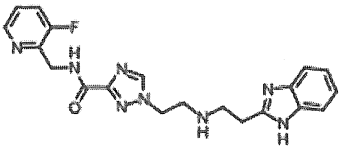
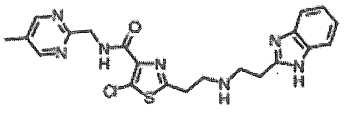
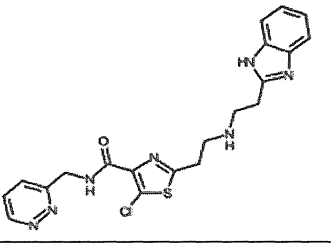
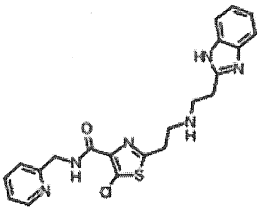
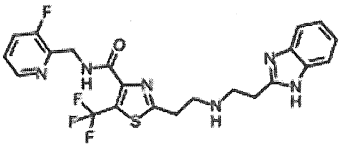
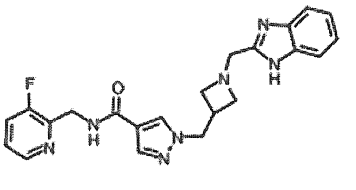
Ví dụ số	Hợp chất
148	
150	
151	
152	
153	
154	

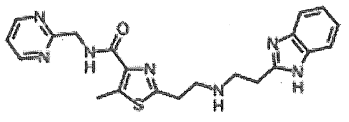
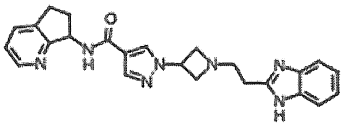
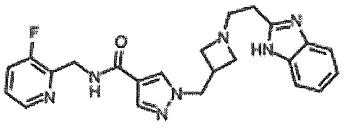
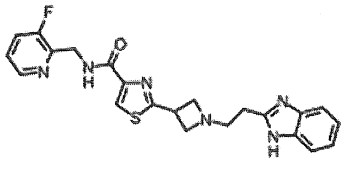
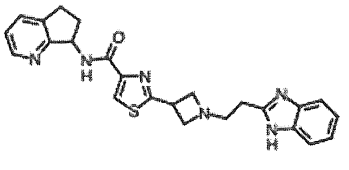
Ví dụ số	Hợp chất
155	
156	
157	
158	
159	
160	

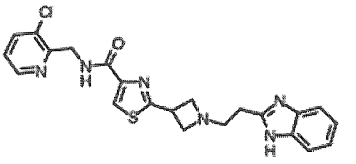
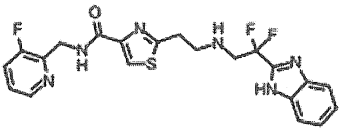
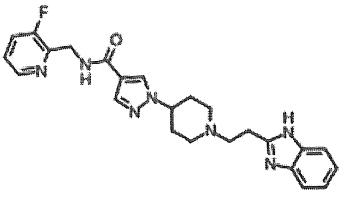
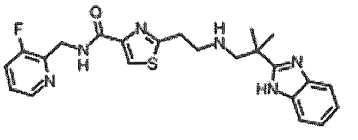
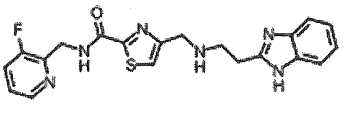
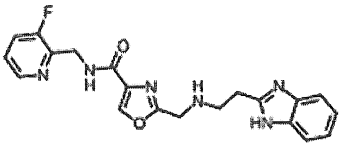
Ví dụ số	Hợp chất
161	
162	
163	
164	
165	
166	

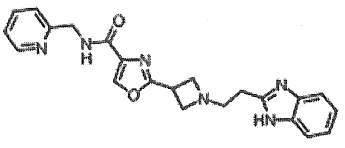
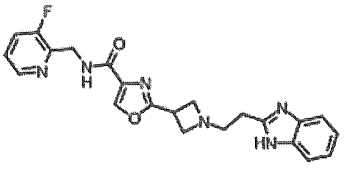
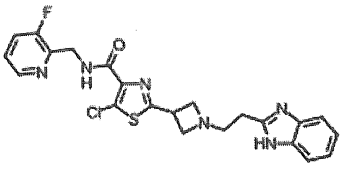
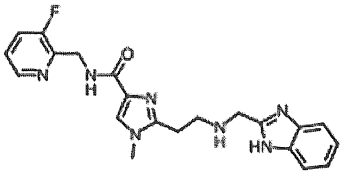
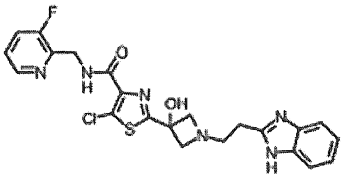
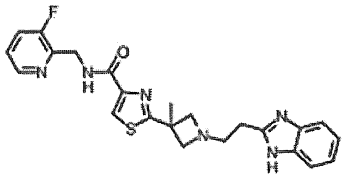
Ví dụ số	Hợp chất
167	
169	
170	
171	
173	
174	

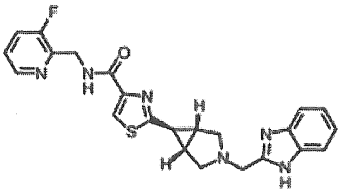
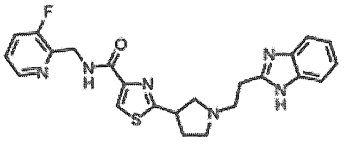
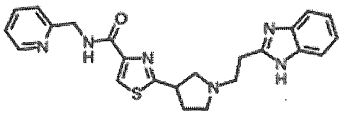
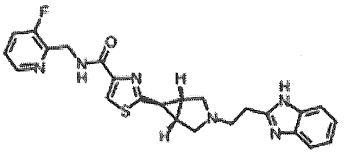
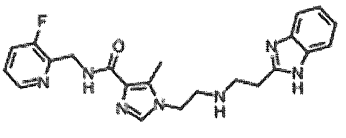
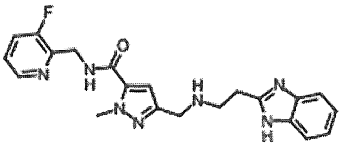
Ví dụ số	Hợp chất
175	
176	
177	
178	
179	
180	

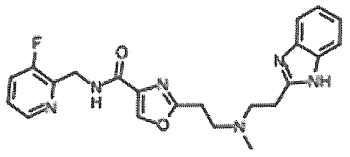
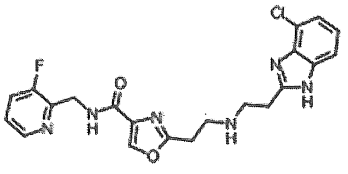
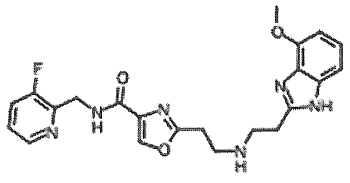
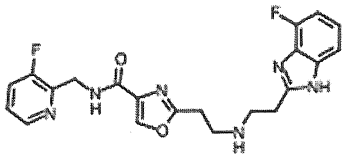
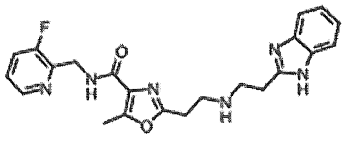
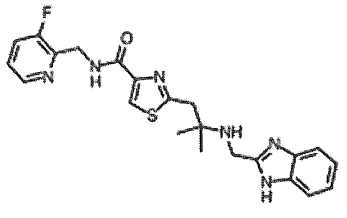
Ví dụ số	Hợp chất
181	
182	
183	
184	
186	
187	

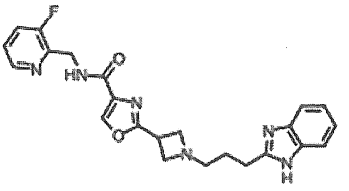
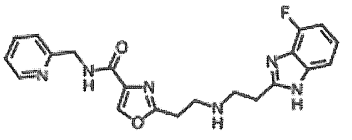
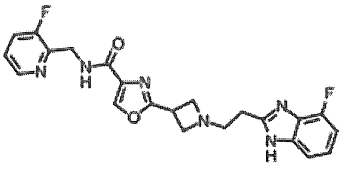
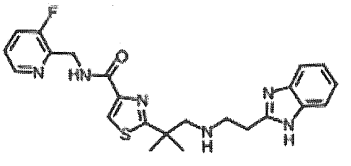
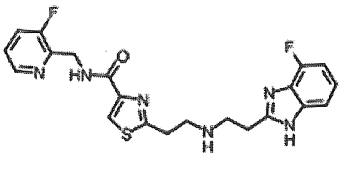
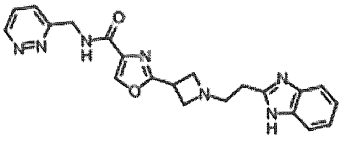
Ví dụ số	Hợp chất
188	
191	
192	
193	
194	

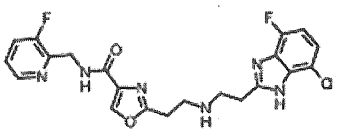
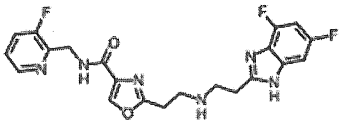
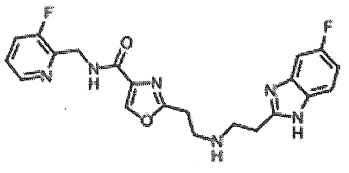
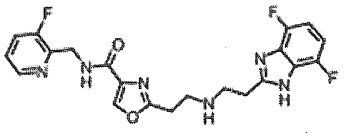
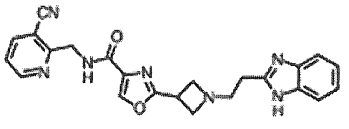
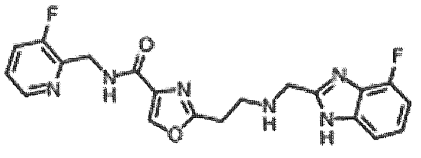
Ví dụ số	Hợp chất
195	
196	
198	
199	
205	
206	

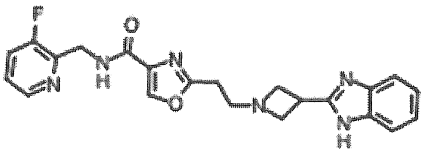
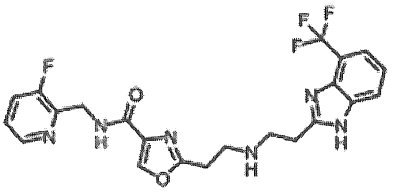
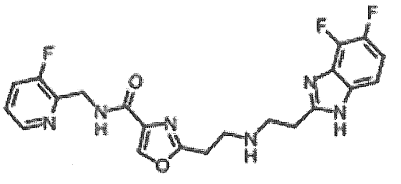
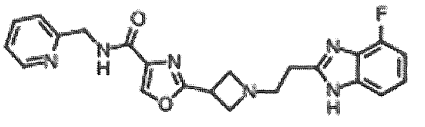
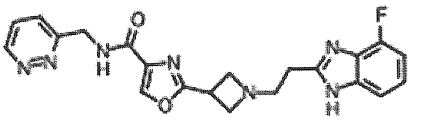
Ví dụ số	Hợp chất
207	
208	
209	
210	
211	
212	

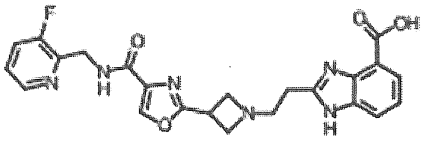
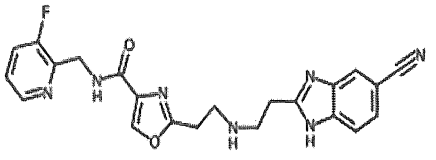
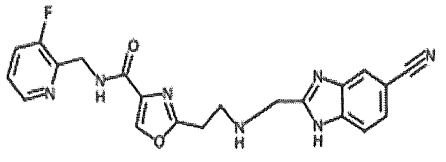
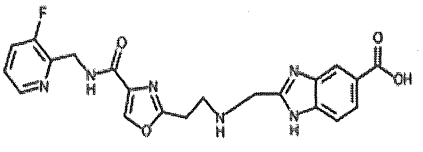
Ví dụ số	Hợp chất
213	
214	
215	
218	
219	
220	

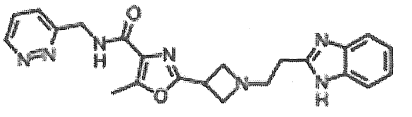
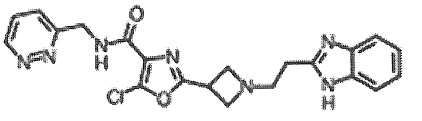
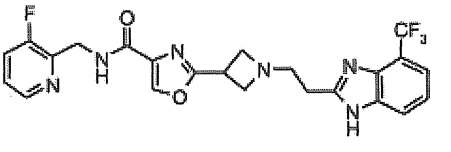
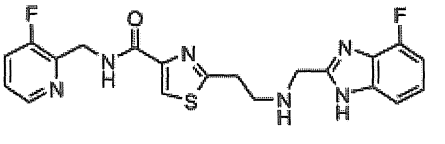
Ví dụ số	Hợp chất
223	
226	
227	
228	
230	
231	

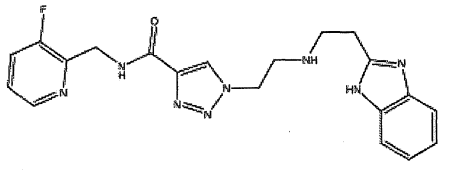
Ví dụ số	Hợp chất
233	
236	
239	
242	
243	
244	

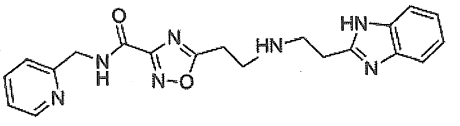
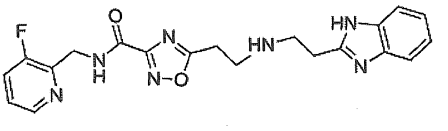
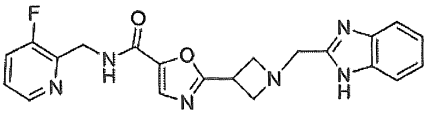
Ví dụ số	Hợp chất
247	
249	
250	
251	
252	
253	

Ví dụ số	Hợp chất
255	
256	
257	
258	
261	

Ví dụ số	Hợp chất
264	
265	
266	
267	

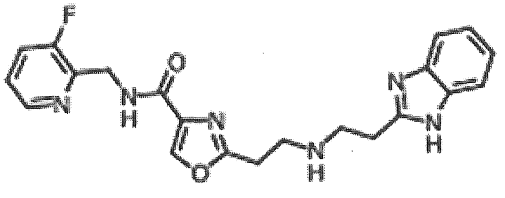
Ví dụ số	Hợp chất
270	
271	
273	
274	

Ví dụ số	Hợp chất
277	

Ví dụ số	Hợp chất
278	
279	
280	

hoặc muối dược dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

16. Thuốc chứa một hoặc nhiều hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thuốc này có thể còn chứa:

một hoặc nhiều chất mang dược; và/hoặc

chất phụ trợ; và/hoặc

dung môi; và/hoặc

ít nhất một hợp chất có hoạt tính dược bổ sung, tốt hơn là được chọn từ hợp chất có hoạt tính để phòng ngừa và điều trị sự quá tải sắt, bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, tốt hơn là được chọn từ Tmprss6-ASO, chất tạo chelat sắt, curcumin, SSP-004184, Deferitrin, deferasirox, deferoxamin và/hoặc deferipron, hợp chất có hoạt tính để phòng ngừa và điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, như bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson, bao gồm chất chủ vận dopamin như Levodopa, và các triệu chứng liên quan, và hợp chất chelat hóa sắt.

17. Thuốc theo điểm 16, trong đó thuốc này ở dạng của dạng bào chế để dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

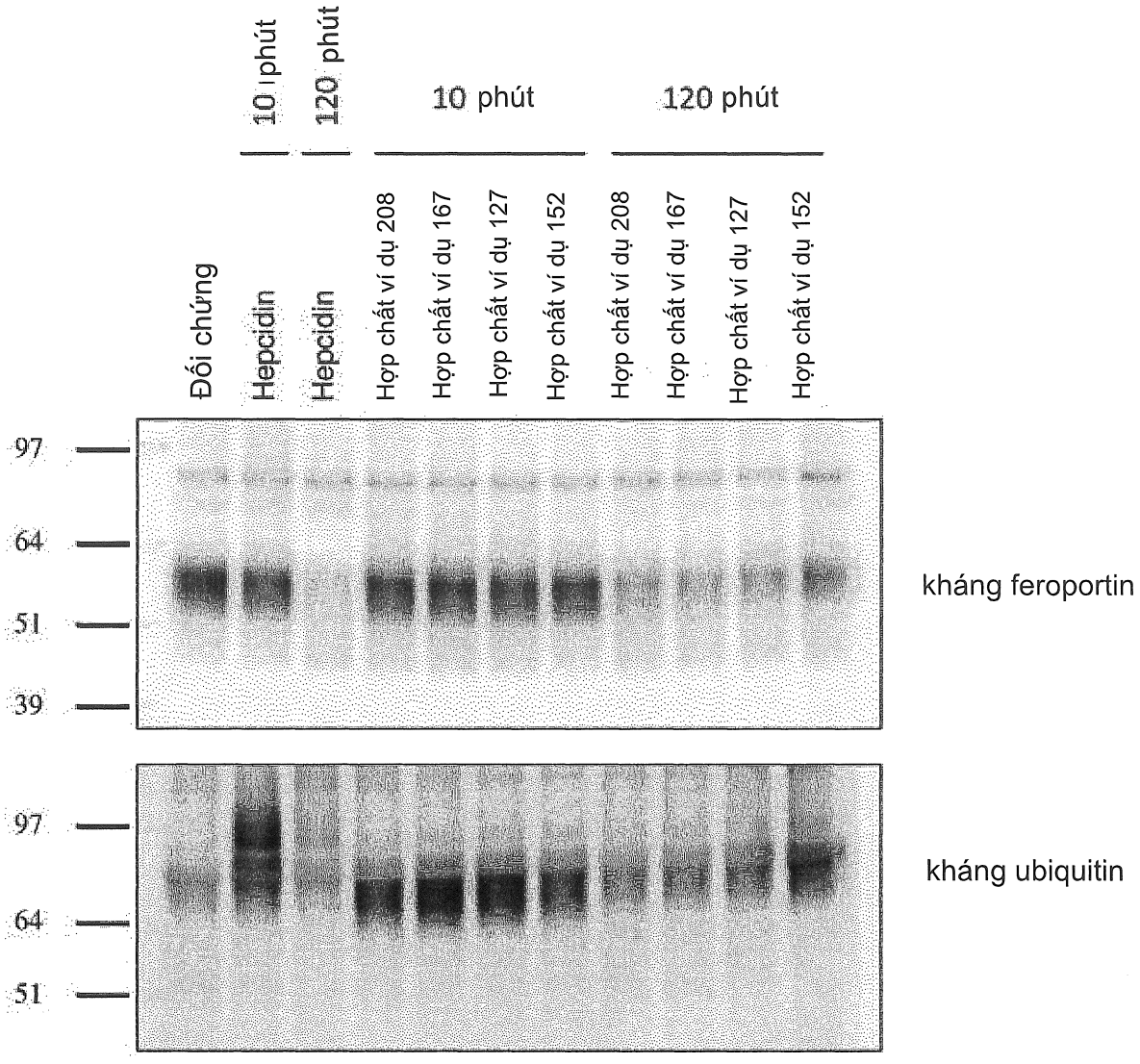
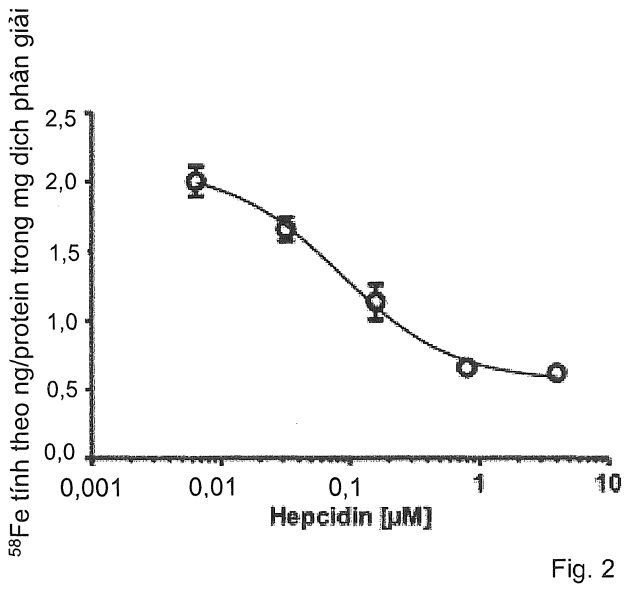

10 phút
120 phút
10 phút
120 phút
Đối chứng
Hepcidin
Hepcidin
Hợp chất ví dụ 208
Hợp chất ví dụ 167
Hợp chất ví dụ 127
Hợp chất ví dụ 152
Hợp chất ví dụ 208
Hợp chất ví dụ 167
Hợp chất ví dụ 127
Hợp chất ví dụ 152
97
64
51
39
kháng feroportin
97
64
51
kháng ubiquitin

Fig. 1


58Fe tính theo ng/protein trong mg dịch phân giải
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,001
0,01
0,1
1
10
Hepcidin [µM]

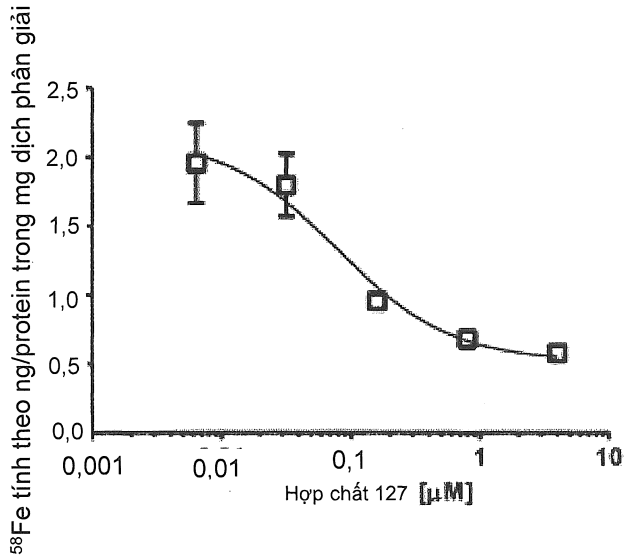

58Fe tính theo ng/protein trong mg dịch phân giải
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0,001
0,01
0,1
1
10
Hợp chất 127 [µM]

Fig. 2

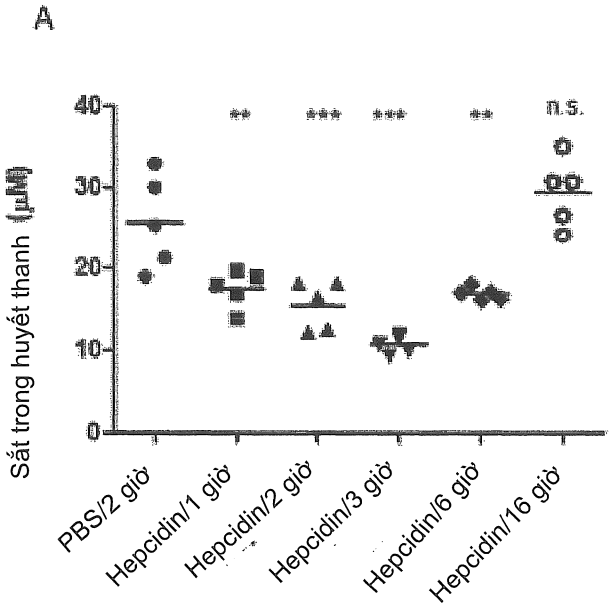

A
Sắt trong huyết thanh (µM)
40
30
20
10
0
**
***
***
**
n.s.
PBS/2 giờ
Hepcidin/1 giờ
Hepcidin/2 giờ
Hepcidin/3 giờ
Hepcidin/6 giờ
Hepcidin/16 giờ

Fig. 3A

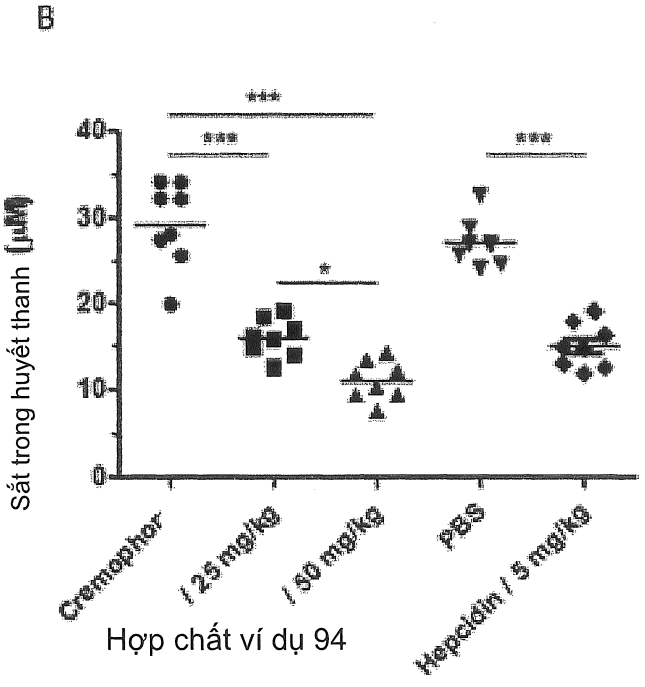

B
Sắt trong huyết thanh (µM)
40
30
20
10
0
***
***
*
***
Cremephor
/ 25 mg/kg
/ 50 mg/kg
PBS
Hepcidin / 5 mg/kg
Hợp chất ví dụ 94

Fig. 3B

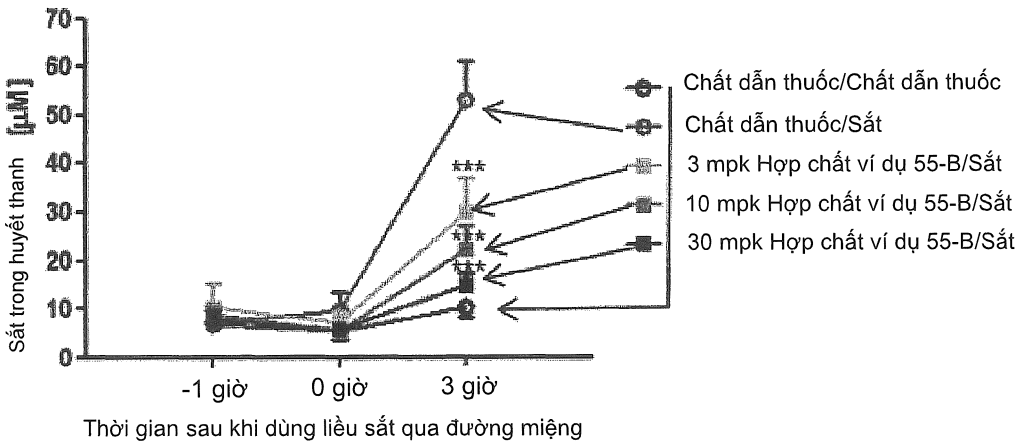

Sắt trong huyết thanh [µM]
70
60
50
40
30
20
10
0
***
***
***
-1 giờ
0 giờ
3 giờ
Thời gian sau khi dùng liều sắt qua đường miệng
Chất dẫn thuốc/Chất dẫn thuốc
Chất dẫn thuốc/Sắt
3 mpk Hợp chất ví dụ 55-B/Sắt
10 mpk Hợp chất ví dụ 55-B/Sắt
30 mpk Hợp chất ví dụ 55-B/Sắt

Fig. 4

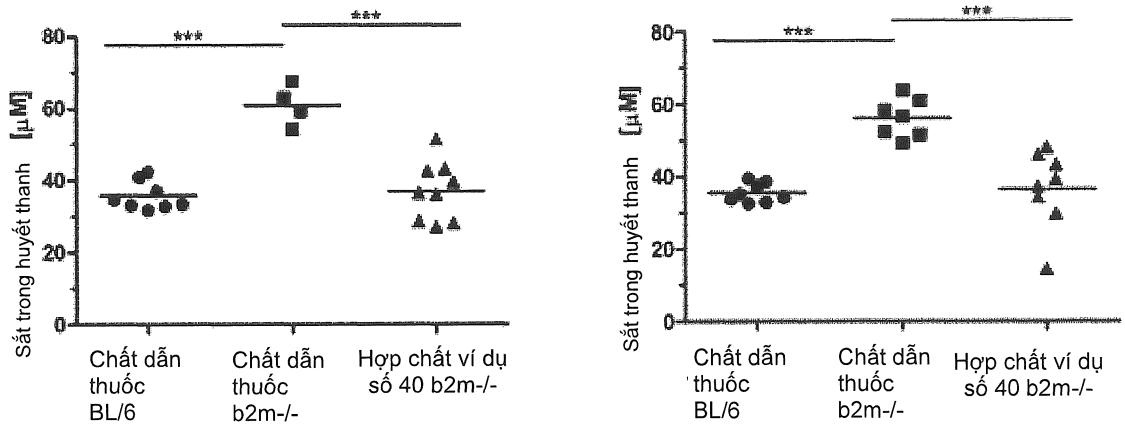

Sắt trong huyết thanh [µM]
80
60
40
20
0
***
***
Chất dẫn thuốc BL/6
Chất dẫn thuốc b2m-/-
Hợp chất ví dụ số 40 b2m-/-
Sắt trong huyết thanh [µM]
80
60
40
20
0
***
***
Chất dẫn thuốc BL/6
Chất dẫn thuốc b2m-/-
Hợp chất ví dụ số 40 b2m-/-

Fig. 5

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Vifor (International) AG

<120> Hợp chất ức chế feroportin và thuốc chứa hợp chất này

<130> H67089WO

<150> EP15191176.5
<151> 2015-10-23

<150> EP15191179.9
<151> 2015-10-23

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> con người

<400> 1

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 2
<211> 21
<212> ADN
<213> nhân tạo

<220>
<223> mồi xuôi

<400> 2
caggtttgtg agcatcctga a
21

<210> 3
<211> 19
<212> ADN
<213> nhân tạo

<220>
<223> mồi ngược

<400> 3
ggcggcgact aaggagagg
19