



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038165

(51)^{2020.01} C07D 277/82; A61K 31/427; A61K 31/428; A61K 31/454; C07D 417/04; A61P 3/06; A61P 3/10; C07D 277/42; A61K 31/426; A61P 3/04 (13) B

(21) 1-2020-06504

(22) 08/05/2019

(86) PCT/KR2019/005997 08/05/2019

(87) WO2019/216742 14/11/2019

(30) 10-2018-0053316 09/05/2018 KR; 10-2018-0053315 09/05/2018 KR

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/05/2021 398

(73) LG CHEM, LTD. (KR)

128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07336, Republic of Korea

(72) KIM, Young Kwan (KR); KWON, Ohhwan (KR); PARK, Heedong (KR); PARK, Junggyu (KR); CHOI, Hwan Geun (KR); SON, Jung Beom (KR); KO, Eunhwa (KR); KIM, So Young (KR); LEE, Seungyeon (KR); KANG, Soeck Yong (KR); KO, Yi Kyung (KR); PARK, Jin-Hee (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ ENTEROPEPTIZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza, muối dược dụng của hợp chất này, dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị các bệnh chuyển hoá như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường hoặc bệnh tăng lipit huyết, v.v. chứa hợp chất này hoặc muối dược dụng, và phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hóa bằng cách sử dụng hợp chất mới này. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tốt kháng enteropeptiza, và do đó không được hấp thụ vào cơ thể, mà được tiết ra bên ngoài cơ thể. Tuy nhiên, do không chỉ thải mỡ mà còn thải cả protein, hợp chất này có ít tác dụng phụ như phân mỡ và chỉ hoạt động trong đường dạ dày - ruột, nên nó có ít tác dụng phụ như trầm cảm, và rất hữu dụng dưới dạng dược chất trị liệu hoặc phòng ngừa dùng cho nhiều bệnh trao đổi chất khác nhau như bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường và bệnh tăng lipit huyết.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza, muối được dụng của hợp chất này và được phẩm để ngăn ngừa và điều trị các bệnh chuyển hoá như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường hoặc bệnh tăng lipit huyết, v.v. chứa hợp chất hoặc muối được dụng này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Enteropeptiza là serin proteaza chuyển hoá trypsinogen, được tiết từ tụy sau bữa ăn, thành trypsin. Trypsin được hoạt hoá bởi enteropeptiza, sau đó hoạt hoá tiền chất proteaza như chymotrypsinogen, procarboxypeptidaza và proelastaza. Các dạng hoạt tính này của proteaza phân huỷ protein khẩu phần thành các đơn vị axit amin, và các axit amin tạo thành được hấp thụ từ ruột non. Do đó, các chất ức chế enteropeptiza được báo cáo là có khả năng ức chế sự phân huỷ và hấp thụ protein, và hữu dụng dưới dạng được chất trị liệu với chứng béo phì.

Trong số các được chất trị liệu chứng béo phì dùng qua đường miệng thông thường, Xenical có cơ chế tác động nhằm ức chế tác động của các enzym phân giải lipit trong đường dạ dày - ruột. Do tác động này, chất béo không được hấp thụ vào cơ thể và được trích bên ngoài cơ thể. Lúc này có tác dụng phụ là bệnh nhân sẽ thải phân mỡ mà không biết trước.

Mặt khác, các thuốc như Belviq, Contrave, và Qsymia được sử dụng làm thuốc chống béo phì thông qua tác động ức chế thèm ăn trong não, nhưng chúng có các tác hại nghiêm trọng như trầm cảm và thôi thúc tự vẫn.

Xét về vấn đề này, Patent Mỹ số 9,346,821 bộc lộ dẫn xuất este của axit carboxylic dị vòng thể hiện hoạt tính ức chế serin proteaza để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng béo phì, và Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế chưa thẩm định Hàn Quốc số 10-2016-0113299 bộc lộ hợp chất dị vòng dung hợp có tác động ức chế enteropeptiza và việc sử dụng nó làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng béo phì và bệnh đái tháo đường, v.v..

Vấn đề kỹ thuật

Trong các trường hợp này, liên tục có nhu cầu cần phải phát triển hợp chất vẫn thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza vượt trội và hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều

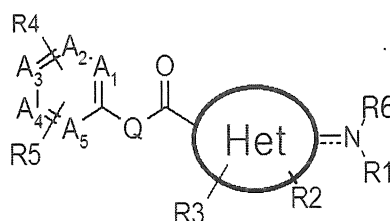
trị các bệnh chuyển hoá như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường hoặc bệnh tăng lipit huyết, v.v..

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có hoạt tính ức chế enteropeptiza, và hữu dụng để ngăn ngừa và điều trị các bệnh chuyển hoá như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường hoặc bệnh tăng lipit huyết, v.v., hoặc muối được dụng của hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh chuyển hoá bằng cách sử dụng hợp chất mới này hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm đạt được các mục đích ở trên, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức hoá học 1, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này. Hợp chất có Công thức hoá học 1 thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza vượt trội, và do đó hữu dụng để điều trị nhiều bệnh chuyển hoá khác nhau như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường, và bệnh tăng lipit huyết, v.v..

Công thức hoá học 1



trong đó:

Het là nhóm dị vòng đơn hoặc dị vòng đôi có từ 4 đến 10 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

đường kẻ chấm biểu diễn sự có mặt hoặc không có mặt liên kết,

mỗi gốc A1, A2, A3, A4 và A5 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H, alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế;

R2 là hydro hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế; và

R5 là amidin, guanidin, amit, hoặc alkylamin không được thế hoặc được thế;

Xét về “có mặt hoặc không có mặt liên kết” trong Công thức hoá học 1, khi liên kết có mặt, thuật ngữ này có nghĩa là liên kết giữa nguyên tử cacbon được liên kết với nguyên tử nitơ ngoài vòng (tức là N của NR¹R⁶) trong số các nguyên tử cacbon của Het, với nguyên tử nitơ ngoài vòng này tạo thành liên kết đôi (trong đó nguyên tử nitơ ngoài vòng được liên kết với nguyên tử cacbon trong nhóm Het được nối với NR¹R⁶ trở thành nhóm imino dưới dạng phần tử thế cho Het, và R⁶ không có mặt).

Ngoài ra, tốt hơn là Het là nhóm dị vòng đơn hoặc dị vòng đôi có từ 5 đến 9 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và S, và tốt hơn thì có thể là thiazol hoặc benzothiazol.

Ngoài ra, tốt hơn là phần tử thế có thể là từ một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^a_2)_nR^b$, $-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, và $-NR^aC(O)R^b$, trong đó mỗi gốc R^a và R^b độc lập là hydro, halo, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, C1-C4 alkyl hoặc phenyl, n là số nguyên từ 1 đến 4, C1-C4 alkyl hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai $-C(O)OR^c$, C1-C4 alkoxy, và R^c có thể là hydro, C1-C4 alkyl hoặc benzyl.

Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Hợp chất mới theo sáng chế làm giảm khả năng tiêu hoá của protein, lipid và hydrat cacbon thông qua hoạt tính ức chế enteropeptiza vượt trội, và hữu dụng dưới dạng dược chất trị liệu hoặc phòng ngừa dùng cho nhiều bệnh chuyển hoá khác nhau như chứng béo phì hoặc bệnh đái tháo đường và bệnh tăng lipid huyết.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn như sau.

Định nghĩa về mỗi phần tử thế được sử dụng trong bản mô tả được nêu chi tiết hơn sau đây. Trừ khi được quy định khác, mỗi phần tử thế có định nghĩa sau đây.

Trong bản mô tả, các ví dụ về “halo” bao gồm flo, clo, brom và iodo.

Trong bản mô tả, “alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc phân nhánh. Tốt hơn thì có thể là alkyl có từ 1 đến 6 cacbon, tốt hơn nữa là alkyl có từ 1 đến 4 cacbon. Các ví dụ về alkyl này bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetyl butyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-etylbutyl.

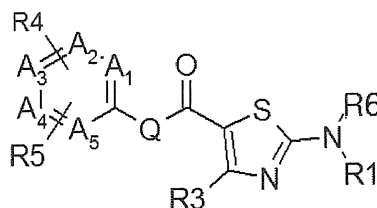
Trong bản mô tả, “dị vòng” có nghĩa là vòng thơm hoặc không thơm chứa nguyên

tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy khác nguyên tử cacbon làm nguyên tử cấu tạo vòng, và tốt hơn là nó bao gồm vòng thơm hoặc không thơm có từ 4 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là có từ 5 đến 9 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các ví dụ về vòng thơm này bao gồm thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl và benzothiazolyl. Ngoài ra, các ví dụ về vòng không thơm này bao gồm tetrahydrothienyl, tetrahydrofuryl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranl, tetrahydropyranl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl và azepinyl.

Trong bản mô tả, các ví dụ về “phần tử thế” bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm amino không được thế hoặc được thế bao gồm nhóm alkyl không được thế hoặc được thế và nhóm carboxyl không được thế hoặc được thế, nhóm hydrocacbon không được thế hoặc được thế, nhóm dị vòng không được thế hoặc được thế, nhóm axyl, nhóm amino không được thế hoặc được thế, nhóm carbamoyl không được thế hoặc được thế, nhóm thiocarbamoyl không được thế hoặc được thế, nhóm sulfamoyl không được thế hoặc được thế, nhóm hydroxy không được thế hoặc được thế, nhóm sulfanyl (SH) không được thế hoặc được thế và nhóm silyl không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có Công thức hoá học 1 có thể là hợp chất có Công thức hoá học 1a sau đây.

Công thức hoá học 1a



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4 và A5 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H, alkyl không được thể hoặc được thể, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thể hoặc được thể;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thể hoặc được thể; và

R5 là amidin, guanidin hoặc amit hoặc alkylamin không được thể hoặc được thể;

Theo một phương án được ưu tiên, trong Công thức hoá học 1a, mỗi gốc A1, A2, A3, A4 và A5 có thể độc lập là C.

Mỗi gốc R1 và R6 có thể độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl không được thể hoặc được thể, tốt hơn nữa là H hoặc C1-C3 alkyl.

Ngoài ra, R1 và R6 cũng có thể, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh không được thể hoặc được thể, tốt hơn nữa là pyrrolidinyl hoặc piperidinyl.

Ngoài ra, mỗi gốc R3 và R4 có thể độc lập là H, F, Cl, Br, I, hoặc C1-C6 alkyl không được thể hoặc được thể, và tốt hơn thì có thể là H, F hoặc C1-C3 alkyl không được thể hoặc được thể.

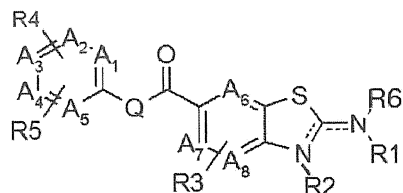
Ngoài ra, R5 có thể là amidin, guanidin hoặc amit hoặc C1-C4 alkylamin không được thể hoặc được thể;

Ngoài ra, phần tử thể có thể là một hoặc nhiều, tốt hơn là từ một đến ba, gốc được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^{a_2})_nR^b$, $-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, và $-NR^aC(O)R^b$, trong đó mỗi gốc R^a và R^b có thể độc lập là hydro, halo, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, C1-C4 alkyl hoặc phenyl, n có thể là số nguyên từ 1 đến 4, C1-C4 alkyl hoặc phenyl có thể không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai $-C(O)OR^c$, C1-C4 alkoxy, và

R^c có thể là hydro, C1-C4 alkyl hoặc benzyl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất có Công thức hoá học 1 có thể là hợp chất có Công thức hoá học 1b sau đây.

Công thức hoá học 1b



trong đó:

đường kẻ chấm biểu diễn sự có mặt hoặc không có mặt liên kết,

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H, alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế;

R2 là alkyl không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

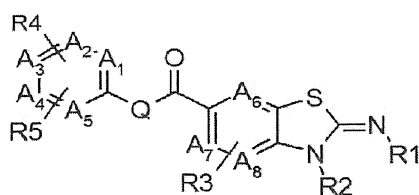
và

R5 là amidin, guanidin, amit, alkylamin không được thế hoặc được thế.

Đường kẻ chấm ở hợp chất có Công thức hoá học 1b biểu diễn sự có mặt hoặc không có mặt liên kết, và khi liên kết này có mặt thì liên kết đôi tạo thành giữa nguyên tử cacbon giữa S và N trong dị vòng có 5 cạnh bao gồm S và N kết hợp với vòng benzen và nguyên tử nitơ trong dị vòng này (trong đó nguyên tử nitơ ngoài vòng được liên kết với nguyên tử cacbon (tức là N của NR1R6) trở thành nhóm amino dưới dạng phần tử thế cho dị vòng có 5 cạnh, và R2 không có mặt), hoặc liên kết đôi tạo thành giữa nguyên tử cacbon giữa S và N trong dị vòng có 5 cạnh và nguyên tử nitơ ngoài vòng, và do đó, nguyên tử nitơ ngoài vòng trở thành nhóm imino và R6 không có mặt.

Tốt hơn là Công thức hoá học 1b theo sáng chế có thể là hợp chất có Công thức hoá học 1b-1 sau đây:

Công thức hoá học 1b-1



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

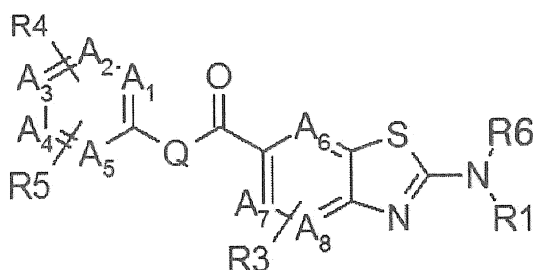
mỗi gốc R1 và R2 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế; và

R5 là amidin, guanidin, amit hoặc alkylamin không được thế hoặc được thế;

Ngoài ra, tốt hơn là Công thức hoá học 1b theo sáng chế có thể là hợp chất có Công thức hoá học 1b-2 sau đây:

Công thức hoá học 1b-2



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế; và

R5 là amidin, guanidin, amit hoặc alkylamin không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án được ưu tiên, trong các Công thức hoá học 1, 1b-1 và 1b-2, mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 có thể độc lập là C.

Mỗi gốc R1 và R6 có thể độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế, và tốt hơn nữa là H hoặc C1-C3 alkyl.

Ngoài ra, R1 và R6 có thể, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng dị vòng có 6 cạnh không được thế hoặc được thế, tốt hơn nữa là piperidinyl.

Ngoài ra, R2 có thể là H hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế, và tốt

hơn nữa là H hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế.

Ngoài ra, mỗi gốc R₃ và R₄ có thể độc lập là H, F, Cl, Br, I hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn nữa là H, F hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế.

Ngoài ra, R₅ có thể là amidin, guanidin, amit hoặc C1-C4 alkylamin không được thế hoặc được thế.

Ngoài ra, phần tử thế có thể là C1-C4 alkyl, -C(O)OR', -C(O)NR'R'' hoặc -NR'C(O)R'', trong đó mỗi gốc R' và R'' có thể độc lập là hydro, halo, C1-C4 alkyl hoặc phenyl, và số lượng phần tử thế này có thể là một hoặc nhiều hơn, tốt hơn là từ một đến ba phần tử thế.

Các hợp chất đại diện có Công thức hoá học 1 theo sáng chế có thể bao gồm các hợp chất sau đây, nhưng không bị giới hạn ở đó.

- 1] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;
- 2] axit 1-(5-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- 3] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;
- 4] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;
- 5] 4-guanidinophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;
- 6] axit 1-(5-((4-guanidinophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- 7] axit 1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- 8] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat;
- 9] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic;
- 10] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;
- 11] 4-carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat;
- 12] 4-carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-

carboxylat;

13] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)amino)propanoic;

14] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;

15] axit 4-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic;

16] 4-carbamimidoylphenyl 2-(3-(metoxycarbonyl)pyrolidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

17] axit 1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)pyrolidin-3-carboxylic;

18] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

19] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

20] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino) thiazol-5-carboxylat;

21] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

22] axit 4-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic;

23] metyl 1-(5-((4-guanidinophenyl)carbamoyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

24] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

25] axit (1-(5-((4-carbamimidoyl) phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-L-aspartic;

26] dibenzyl(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-L-aspartat;

27] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

28] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-benzamidopiperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

29] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((2-metoxy-2-oxoetyl)carbamoyl)piperidin-1-

yl)thiazol-5-carboxylat;

30] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-metoxy-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

31] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl) piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

32] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

33] (1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin;

34] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

35] axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-metylpiperidin-4-carboxamido)butanoic;

36] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2,2-dimetyl propanoic;

37] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((2-metoxy-2-oxoetyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

38] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxy-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

39] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

40] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-metoxyphenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

41] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl) piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

42] (1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin;

43] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

44] axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-

methylpiperidin-4-carboxamido)butanoic;

45] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2, 2-dimethylpropanoic;

46] di-tert-butyl(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl) -L-aspartat;

47] axit (3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl)-L-aspartic;

48] di-tert-butyl (3-((5-((4-carbamimidoyl)-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl)-D-glutamat;

49] axit (3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl)-D-glutamic;

50] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-((4-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

51] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-((3-(metoxycarbonyl)phenyl)amino) -3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

52] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-((4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(ethyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

53] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(ethyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

54] axit 3-(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanamido)benzoic;

55] axit 4-(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanamido)benzoic;

56] axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

57] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

58] axit 1-(6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

59] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-methoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-

carboxylat;

60] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

61] 4-carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

62] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic;

63] 4-carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

64] axit 4-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic;

65] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)propanoic;

66] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;

67] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

68] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

69] 4-carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

70] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

71] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

72] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

73] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

74] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-

yl)(ethyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

75] axit 3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)-2,2-dimethyl propanoic;

76] axit 4-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic;

77] axit 3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic;

78] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

79] axit 1-(6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

80] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

81] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

82] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

83] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

84] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

85] axit 3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;

86] axit 3-(((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

87] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl (Z)-3-etyl-2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat; và

88] axit (Z)-3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)-3-etylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidin)amino)-2,2-dimethylpropanoic.

Trong khi đó, các hợp chất mới theo một phương án có thể có tâm cacbon không

đối xứng và có thể tồn tại dưới dạng raxemat hoặc các chất đồng phân quang học riêng lẻ. Hiển nhiên là dạng chất đồng phân bất kỳ, bao gồm các chất đồng phân quang học này, cũng nằm trong phân nhóm của hợp chất theo một phương án. Trong bản mô tả, thuật ngữ “chất đồng phân” có thể chỉ chung các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử, và “chất đồng phân quang học” có thể chỉ chất đồng phân lập thể bất kỳ có thể tồn tại cho hợp chất theo một phương án, bao gồm các chất đồng phân hình học giống nhau.

Cần hiểu rằng ở hợp chất có Công thức hoá học 1 theo một phương án, mỗi phân tử thể có thể được gắn vào tâm không đối xứng của các nguyên tử cacbon. Nguyên tử cacbon không đối xứng bất kỳ ở hợp chất theo một phương án có thể có mặt ở dạng cấu hình (R), (S) hoặc (R,S) bất kỳ. Theo cách thích hợp, hợp chất này có thể có mặt với cấu hình (R) hoặc (S). Ngoài ra, hợp chất theo một phương án có thể có dạng chất đồng phân khả thi bất kỳ hoặc hỗn hợp các chất đồng phân khả thi, chẳng hạn chất đồng phân hình học tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, raxemat, hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, khi hợp chất theo một phương án có liên kết đôi, các phân tử thể được gắn vào liên kết đôi này có thể mang cấu hình E hoặc Z. Ngoài ra, khi hợp chất theo một phương án chứa xycloalkyl được thế đôi, mỗi phân tử thể trên gốc xycloalkyl có thể mang cấu hình cis hoặc trans.

Trong khi đó, thuật ngữ “muối được dụng” trong bản mô tả chỉ muối bất kỳ có cùng hoạt tính sinh học và các tính chất của hợp chất có Công thức hoá học 1 theo một phương án và được ưu tiên sử dụng xét về các đặc điểm sinh dược hoặc các đặc điểm khác. Các ví dụ không giới hạn về muối bao gồm các muối cộng bazơ hoặc các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của hợp chất có Công thức hoá học 1. Các ví dụ về axit hữu cơ áp dụng được để tạo muối cộng axit bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen sulfonic và axit salicylic. Các ví dụ về axit hữu cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfonic, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự.

Muối được dụng của hợp chất theo một phương án đã được đề cập ở trên có thể được tổng hợp bằng phương pháp hoá học thông thường từ hợp chất ở dạng bazơ tự do, hoặc gốc kiềm hoặc axit có nguồn gốc từ đó. Ngoài ra, muối được dụng có thể được tổng hợp từ muối được dụng thứ nhất. Về các ví dụ cụ thể, hợp chất ở dạng bazơ tự do có thể được cho phản ứng với tỷ lệ lượng của axit thích hợp để thu được muối cộng axit

của hợp chất theo một phương án. Xét về việc này, phản ứng có thể được tiến hành trong nước, dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng, chẳng hạn trong môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril. Ngoài ra, các muối được dụng khác có thể thu được bằng cách sử dụng các phản ứng điển hình hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có Công thức hoá học 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế kháng enteropeptiza, và do đó có hoạt tính ức chế các enzym phân giải protein một cách hiệu quả cũng như là chất béo trong đường dạ dày - ruột. Thức ăn đã nuốt không được hấp thụ vào cơ thể mà được tiết ra bên ngoài cơ thể. Tuy nhiên, do protein cũng như chất béo được tiết ra cùng với nhau nên có ít tác dụng phụ như phân mỡ. Ngoài ra, do chỉ hoạt động trong đường dạ dày - ruột, nó đặc trưng bởi không có tác dụng phụ như trầm cảm.

Trong khi đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức hoá học 1, chất đồng phân của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này dưới dạng hoạt chất, và thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza. Được phẩm này thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza vượt trội, và bởi vậy có thể được sử dụng thích hợp để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh bất kỳ liên quan đến hoạt tính enzym của enteropeptiza, chẳng hạn các bệnh chuyển hoá như chứng béo phì và bệnh đái tháo đường. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của hợp chất này có thể được sử dụng làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị chứng béo phì dựa trên chứng béo phì có triệu chứng hoặc chứng béo phì đơn giản, các tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến chứng béo phì, rối loạn ăn uống, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh đái tháo đường trong thai kỳ, bệnh đái tháo đường béo phì), bệnh tăng lipit huyết (ví dụ, bệnh tăng triglyxerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, mức LDL-cholesterol huyết cao, mức HDL-cholesterol huyết thấp, bệnh tăng lipit huyết sau bữa ăn), tăng huyết áp, suy tim, biến chứng đái tháo đường [ví dụ, bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh võng mạc, bệnh cơ tim phì đại, đục thủy tinh thể, bệnh mạch máu lớn, bệnh thiếu xương, hôn mê do đái tháo đường tăng áp lực thẩm thấu, bệnh viêm nhiễm (ví dụ, nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng dạ dày - ruột, nhiễm trùng mô mềm ở da, nhiễm trùng chi dưới)], hoại thư đái tháo đường, chứng khô miệng, chứng giảm thính lực, rối loạn mạch não, rối loạn tuần hoàn máu ngoại biên], hội chứng trao đổi chất (các tình trạng bệnh có 3 hoặc nhiều hơn 3 triệu chứng được chọn từ tăng triglyxerit(TG) huyết, mức HDL cholesterol(HDL-C) huyết thấp, tăng huyết áp, chứng béo phì bụng và khả năng dung nạp glucoza suy giảm), bệnh thiếu cơ, viêm thực quản do hồi lưu và tương tự.

Dược phẩm này có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm bào chế thông thường. Tức là dược phẩm này có thể được dùng với nhiều chế phẩm công thức khác nhau bao gồm chế phẩm công thức dùng qua đường miệng và chế phẩm công thức dùng ngoài đường tiêu hoá tại thời điểm dùng lâm sàng trong thực tế, và nó có thể được dùng thích hợp theo cách dùng qua đường miệng. Ngoài ra, việc sản xuất được thực hiện bằng cách bao gồm thêm chất pha loãng hoặc tá dược như chất độn, chất kéo dài mạch, chất liên kết, chất làm ướt, chất gây rã, hoặc chất hoạt động bề mặt thông thường phụ thuộc vào quá trình bào chế.

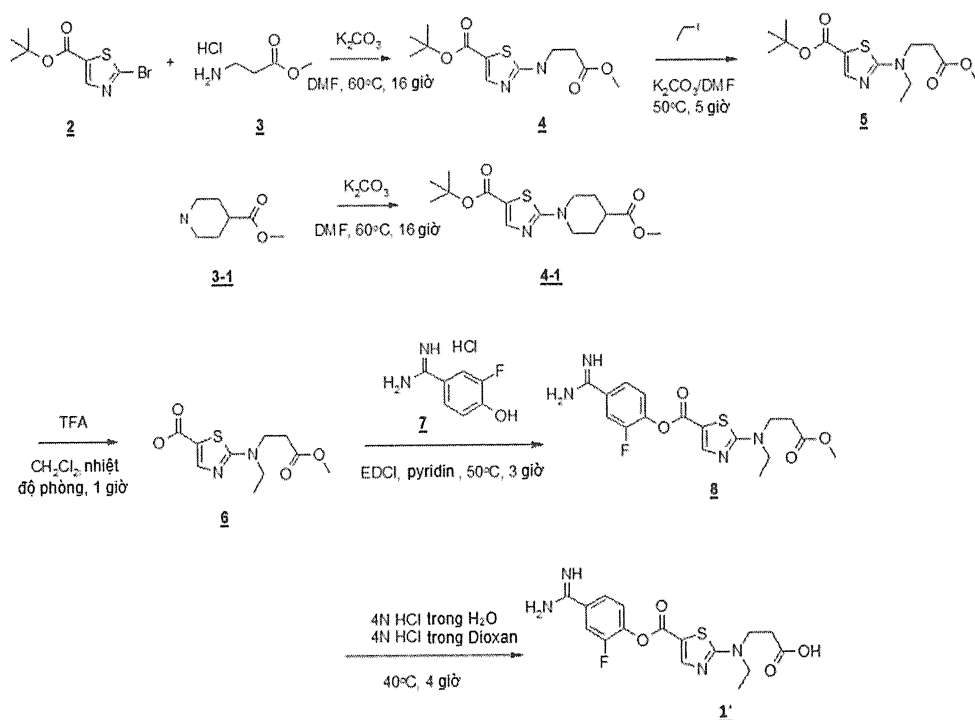
Sản phẩm bào chế dạng rắn để dùng qua đường miệng có thể bao gồm viên nén, viên tròn, sản phẩm bào chế dạng bột, hạt, viên nang hoặc tương tự, và sản phẩm bào chế dạng rắn này có thể được cung cấp bằng cách trộn hoạt chất với tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza, hoặc gelatin và các chất tương tự. Ngoài ra, ngoài tá dược, chất làm trơn như magie stearat hoặc talc có thể được sử dụng. Và sản phẩm bào chế dạng lỏng để dùng qua đường miệng có thể bao gồm hỗn dịch, sản phẩm bào chế dạng dung dịch để sử dụng bên trong, nhũ tương, sản phẩm bào chế dạng xero hoặc các dạng tương tự. Sản phẩm bào chế dạng lỏng để dùng qua đường miệng có thể bao gồm nhiều loại chất dẫn thuốc khác nhau như chất tạo ẩm, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, hoặc chất bảo quản ngoài nước hoặc parafin lỏng làm chất pha loãng đơn giản được sử dụng phổ biến. Ngoài ra, sản phẩm bào chế để dùng ngoài đường tiêu hoá có thể bao gồm dung dịch nước khử trùng, chất không tan, chất huyền phù, nhũ tương, chất đông khô, chất dạng đạn và các chất tương tự. Sản phẩm bào chế để dùng ngoài đường tiêu hoá này có thể bao gồm dung môi không tan trong nước, và làm dung môi tạo huyền phù, propylen glycol, polyetylen glycol, hoặc dầu thực vật như dầu ô liu, và este tiem được như etylolat có thể được sử dụng. Về bazơ dùng cho viên đạn, Witepsol, macrogol, Tween 61, bơ ca cao, bơ laurin, glycerol, gelatin, hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế enteropeptiza, hoặc phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh chuyển hoá, phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có Công thức hoá học 1, chất đồng phân của hợp chất này, hoặc muối được dùng của hợp chất này theo lượng được dùng dưới dạng dược phẩm được đề cập ở trên. Trong bản mô tả, thuật ngữ "lượng được dùng" chỉ lượng đủ để điều trị bệnh với tỷ số lợi ích/nguy cơ hợp lý, ứng dụng được cho điều trị y tế bất kỳ. Mức liều hữu hiệu có thể được xác định phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm tình trạng sức khoẻ của bệnh nhân, loại bệnh, độ trầm trọng, hoạt tính của thuốc, độ miễn cảm với thuốc, phương pháp dùng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, thời

lượng điều trị, các dược chất dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời, và các yếu tố khác đã biết trong lĩnh vực y tế. Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có Công thức hoá học 1, chất đồng phân của hợp chất này, hoặc các muối dược dụng của hợp chất này có thể được dùng làm chất điều trị riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất điều trị khác, và có thể được dùng liên tiếp hoặc đồng thời với chất điều trị thông thường. Dược phẩm này có thể được dùng một lần hoặc nhiều lần. Quan trọng là phải dùng dược phẩm này với lượng khả thi tối thiểu mà đủ để thu được tác dụng điều trị tốt nhất mà không có tác dụng phụ, có cân nhắc tất cả các yếu tố được đề cập ở trên, điều này có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, do liều lượng có thể được tăng hoặc giảm theo đường dùng, độ trầm trọng của bệnh, giới tính, thể trọng, tuổi tác và các điều kiện tương tự, liều lượng này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Liều lượng ưu tiên của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào tình trạng và thể trọng của bệnh nhân, độ trầm trọng của bệnh, loại thuốc, đường và thời lượng dùng, nhưng có thể được chọn phù hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Việc dùng có thể được thực hiện có thể là một lần mỗi ngày hoặc theo các liều phân chia qua đường miệng hoặc ngoài đường dạ dày - ruột.

Ngoài ra, khi hợp chất có Công thức hoá học 1 theo sáng chế chứa vòng thiazol, hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế theo Quy trình phản ứng 1 sau đây.

Quy trình phản ứng 1



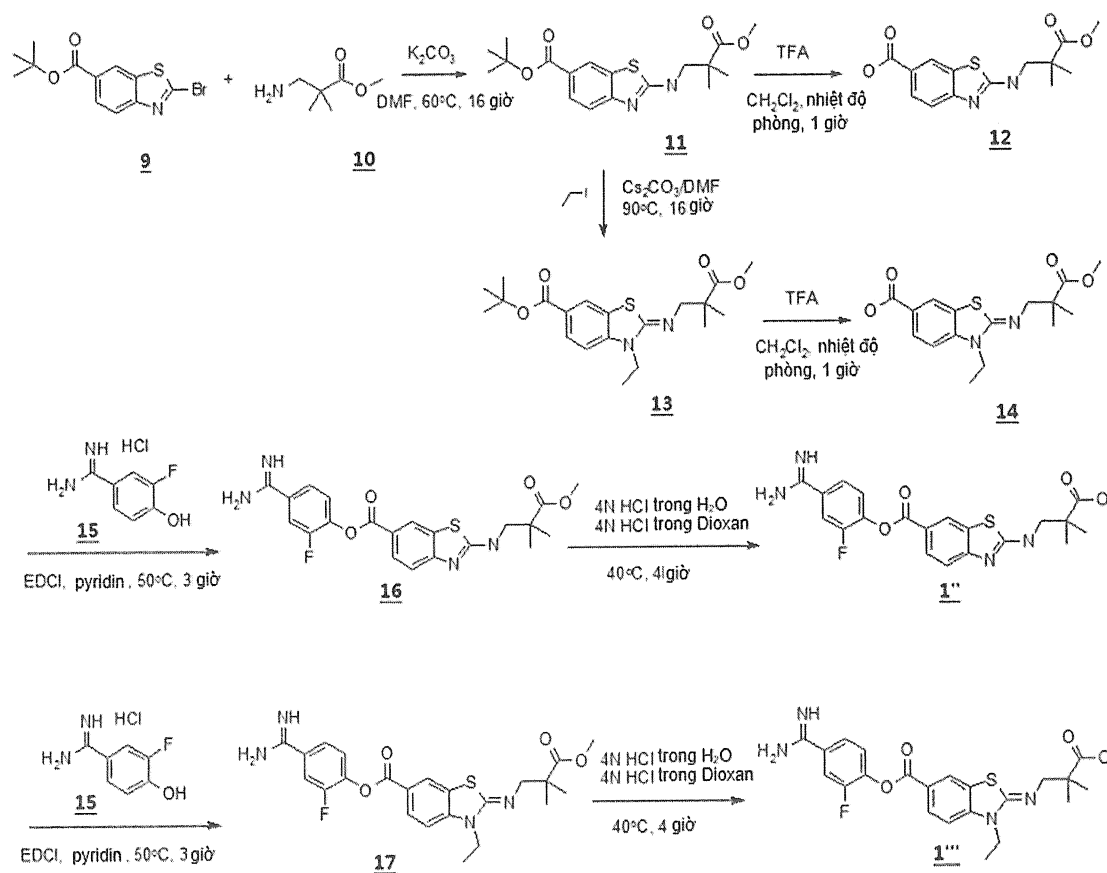
Như được thể hiện trong Quy trình phản ứng 1 ở trên, tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat (Công thức hoá học 2) là nguyên liệu ban đầu và axit amino alkanoic (Công thức hoá học 3) được gia nhiệt khi có mặt bazơ như natri cacbonat và được thực hiện phản ứng ghép cặp, để thu được hợp chất có Công thức hoá học 4, được xử lý tiếp bằng alkylhalogen như iodoetyl khi có mặt bazơ như natri cacbonat để tổng hợp hợp chất có Công thức hoá học 5.

Lúc này, hợp chất thu được được xử lý khi có mặt axit hữu cơ hoặc vô cơ như axit triflo axetic (TFA) để loại bỏ có chọn lọc nhóm bảo vệ axit carboxylic như tert-butyl, nhờ đó thu được hợp chất có Công thức hoá học 6. Sau đó, hợp chất thu được được thực hiện phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức hoá học 7 bằng cách sử dụng chất ghép cặp như etyl carbodiimit hydroclorua (EDCI) để điều chế hợp chất có Công thức hoá học 8. Ở bước cuối cùng, este của axit alkyl carboxylic được thuỷ phân có chọn lọc khi có mặt axit để thu được hợp chất có Công thức hoá học 1' là hợp chất mong muốn.

Mặt khác, trong trường hợp hợp chất có cấu trúc tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thể hoặc được thể cùng với nguyên tử nitơ mà R1 và R6 ở hợp chất có Công thức hoá học 1 được liên kết với, hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng axit aminoalkanoic bậc hai như hợp chất có Công thức hoá học 3-1 tương tự như phương pháp điều chế Công thức hoá học 4, là chất trung gian, để điều chế hợp chất có Công thức hoá học 4-2. Hợp chất mục tiêu có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế hợp chất có Công thức hoá học 1', là hợp chất mục tiêu được đề cập ở trên.

Ngoài ra, khi hợp chất theo sáng chế có vòng benzothiazol, hợp chất này có thể được điều chế theo Quy trình phản ứng 2 sau đây.

Quy trình phản ứng 2



Như được thể hiện trong Quy trình phản ứng 2 ở trên, tert-butyl 2-bromobenzo[d]thiazol-6-carboxylat (Công thức hoá học 9) là nguyên liệu ban đầu và axit amino alkanoic (Công thức hoá học 10) được gia nhiệt khi có mặt bazơ như natri cacbonat và được thực hiện phản ứng ghép cặp để thu được hợp chất có Công thức hoá học 11. Lúc này, hợp chất thu được được xử lý khi có mặt axit hữu cơ hoặc vô cơ như axit triflo axetic (TFA) để loại bỏ có chọn lọc nhóm bảo vệ axit carboxylic như tert-butyl, nhờ đó thu được hợp chất có Công thức hoá học 12. Sau đó, hợp chất thu được được thực hiện phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức hoá học 15 bằng cách sử dụng chất ghép cặp như ethyl carbodiimide hydrochlorua (EDCI) để điều chế hợp chất có Công thức hoá học 16. Ở bước cuối cùng, este của axit alkyl carboxylic được thuỷ phân có chọn lọc khi có mặt axit để thu được hợp chất có Công thức hoá học 1'' là hợp chất mong muốn.

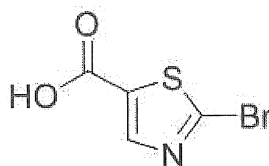
Mặt khác, để điều chế hợp chất benzothiazolylin có, dưới dạng phân tử thế, alkyl được thế hoặc không được thế bằng nitơ của vòng benzothiazol, alkyl halogenua được thế hoặc không được thế như iodoethyl của Quy trình phản ứng 2 được thêm vào hợp chất có Công thức hoá học 11, là chất trung gian, và được gia nhiệt khi có mặt bazơ như xesi cacbonat để thu được hợp chất có Công thức hoá học 13. Lúc này, hợp chất thu

được được xử lý khi có mặt axit hữu cơ hoặc vô cơ như axit triflo carboxylic để loại bỏ có chọn lọc nhóm bảo vệ axit carboxylic như tert-butyl, nhờ đó thu được hợp chất có Công thức hoá học 7. Sau đó, hợp chất thu được được thực hiện phản ứng ghép cặp với hợp chất có Công thức hoá học 15 bằng cách sử dụng chất ghép cặp như ethyl carbodiimide hydroclorua (EDCI) để điều chế hợp chất có Công thức hoá học 17. Ở bước cuối cùng, este của axit alkyl carboxylic được thuỷ phân có chọn lọc khi có mặt axit để thu được hợp chất mong muốn (Công thức hoá học 1").

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong bản mô tả, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm ưu tiên được đưa ra để hỗ trợ hiểu rõ hơn về sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này được đưa ra chỉ nhằm giúp hiểu rõ hơn về sáng chế, và nội dung của sáng chế không bị giới hạn ở đó.

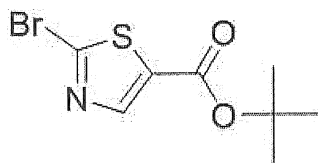
Ví dụ điều chế 1. Axit 2-bromthiazol-5-carboxylic



Sau khi 20,0 g (90,0 mmol) methyl 2-bromthiazol-5-carboxylat được hoà tan trong 250 mL tetrahydrofuran và 50 mL nước, 3,78 g (90,0 mmol) lithi hydroxit monohydrat được thêm vào ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm cho đến khi tetrahydrofuran được loại bỏ, và dung dịch nước hydro clorua 1N được thêm vào lớp nước còn lại cho đến khi đạt độ pH = 2. Ethyl axetat được thêm vào dung dịch nước này, và hỗn hợp phản ứng được chiết tách và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được làm khô lại bằng natri sulfat, và sau đó được cô trong áp suất giảm để thu được 17,0 g (91%) hợp chất mục tiêu.

MS (ESI) m/z : 209 $[M+H]^+$

Ví dụ điều chế 2. Tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat

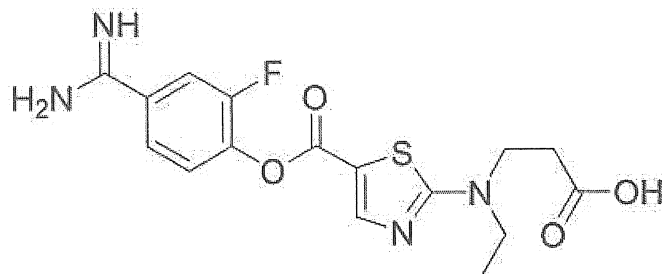


Sau khi 4,86 g (23,4 mmol) hợp chất axit 2-bromthiazol-5-carboxylic thu được theo Ví dụ điều chế 1 được hoà tan trong 31 mL tert-butanol và 16 mL diclometan, 6,44

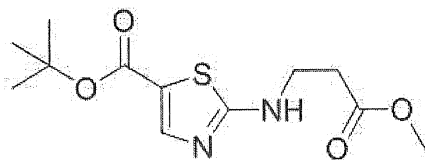
mL (28,0 mmol) di-tert-butyl dicacbonat, 0,285 g (2,34 mmol) DMAP và 0,756 mL (9,34 mmol) pyridin được thêm vào ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, etyl axetat và dung dịch nước hydro clorua 0,5N được thêm vào cho đến khi đạt được độ pH = 6. Hỗn hợp phản ứng được chiết tách hai lần và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được rửa lại bằng dung dịch nước natri hydroxit 0,5N và nước muối. Các lớp hữu cơ đã gộp được làm khô qua natri sulfat, và sau đó được cô trong áp suất giảm để thu được 4,89 g (79%) hợp chất mục tiêu.

MS (ESI) m/z : 265 $[M+H]^+$

Ví dụ 1. Axit 3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoic



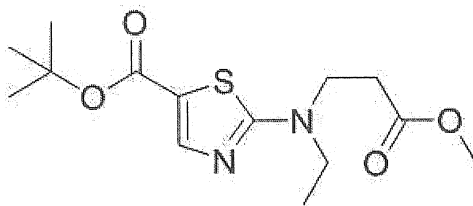
Bước 1. Tert-butyl 2-((3-metoxi-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Sau khi 2,0 g (7,57 mmol) hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 được hoà tan trong 30 mL dimetylformamit, 1,16 g (8,33 mmol) muối metyl 3-aminopropanoat hydro clorua và 1,57 g (11,36 mmol) natri cacbonat được thêm vào ở nhiệt độ phòng và được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết tách ba lần bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, sau đó được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng MPLC để thu được 1,8 g (83%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu vàng.

MS (ESI) m/z : 287 $[M+H]^+$

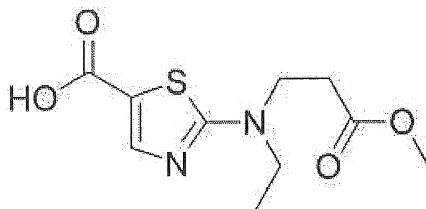
Bước 2. Tert-butyl 2-(etyl(3-metoxi-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Sau khi 1,8 g (6,29 mmol) hợp chất tert-butyl 2-((3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat thu được trong bước 1 được hoà tan trong 25 mL dimetylformamit, 1,30 g (9,43 mmol) natri cacbonat và 1,176 g (7,54 mmol) iodoetan được thêm vào và được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết tách ba lần bằng ethyl axetat và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, và sau đó được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng MPLC để thu được 1,5 g (76%) hợp chất mục tiêu là chất lỏng màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 315 $[M+H]^+$

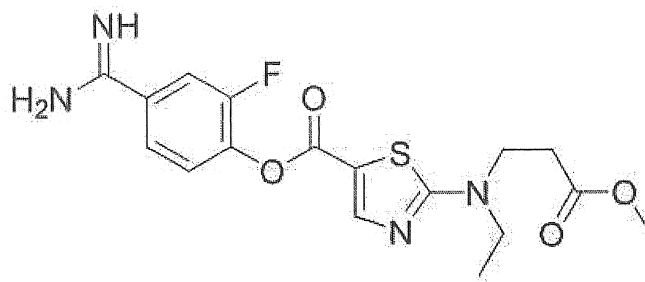
Bước 3. Axit 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylic



Sau khi 1,5 g (4,77 mmol) hợp chất tert-butyl 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat thu được trong bước 2 được hoà tan trong 10 mL diclometan, 5,0 mL (65,3 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm để thu được 1,7 g (hiệu suất định lượng) hợp chất mục tiêu là chất lỏng màu vàng mà không cần bước tinh chế.

MS (ESI) m/z : 259 $[M+H]^+$

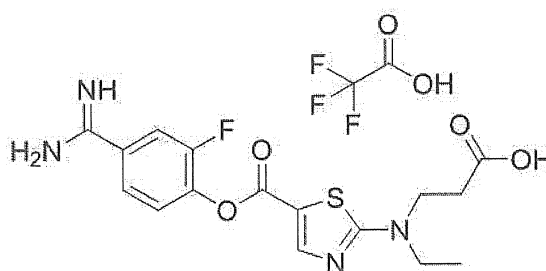
Bước 4. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Sau khi 1,7 g (6,58 mmol) hợp chất axit 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylic thu được trong bước 3 được hoà tan trong 7 mL pyridin, 1,38 g (7,24 mmol) 3-fluoro-4-hydroxybenzimidamit hydro clorua và 2,27 g (11,85 mmol) EDCI được thêm vào và được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 2,0 g (77%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 395 $[M+H]^+$

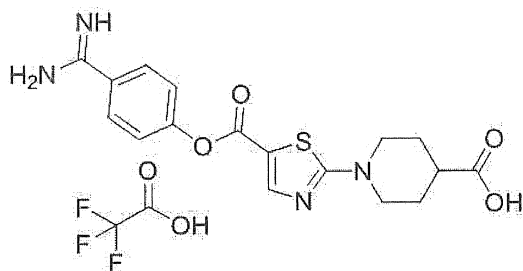
Bước 5. Axit 3-((5-((4-carbamimidoyl-2-fluorophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoic



1,2 g (3,04 mmol) hợp chất 4-carbamimidoyl-2-fluorophenyl 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat thu được trong bước 4 được thêm 4 mL HCL (4N trong H₂O) và 4 mL HCl (4N trong dioxan) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 0,68 g (58%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (br s, 1H), 9,41 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,20 (s, 1H) 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 381 $[M+H]^+$

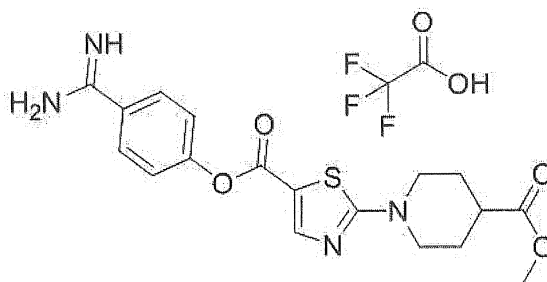
Ví dụ 2. Axit 1-(5-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 48%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,43 (br s, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,11-8,98 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

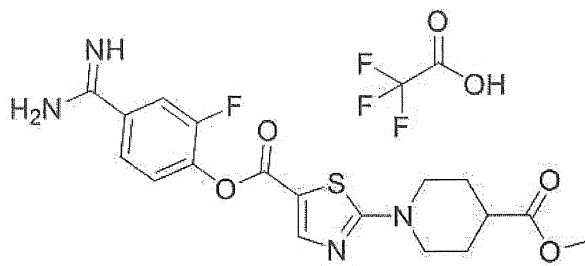
Ví dụ 3. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 53%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,33 (br s, 2H), 9,05 (br s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 3,2, 13,4 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

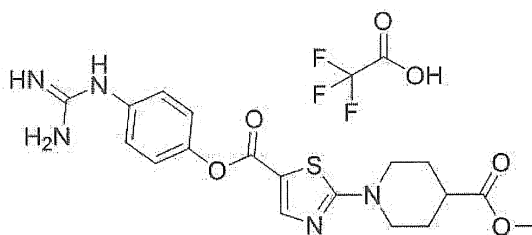
Ví dụ 4. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 6%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,41 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 3,98 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 3,1, 13,4$ Hz, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$

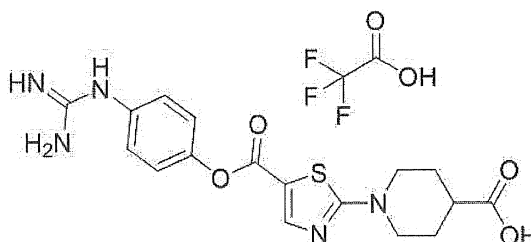
Ví dụ 5. 4-Guanidinophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 46%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,68 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (br s, 4H), 7,30 (br s, 4H), 3,97 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 1,97 (dd, $J = 3,2, 13,4$ Hz, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

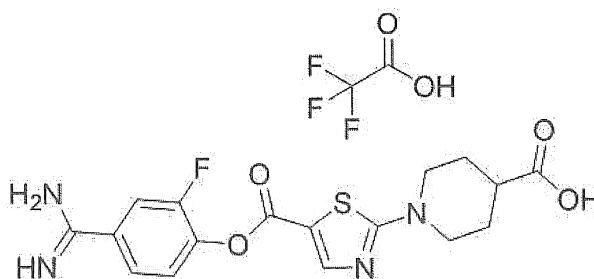
Ví dụ 6. Axit 1-(5-((4-guanidinophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 12%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,42 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (br s, 4H), 7,30 (br s, 4H), 3,96 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 1H), 1,96 (dd, $J = 3,0, 13,4$ Hz, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

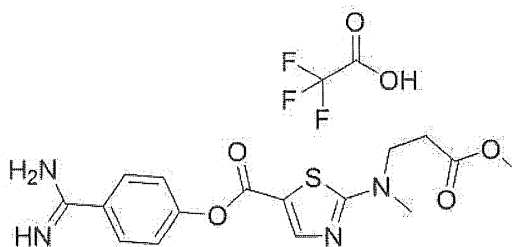
Ví dụ 7. Axit 1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 39%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,43 (br s, 1H), 9,40 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 3,97 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

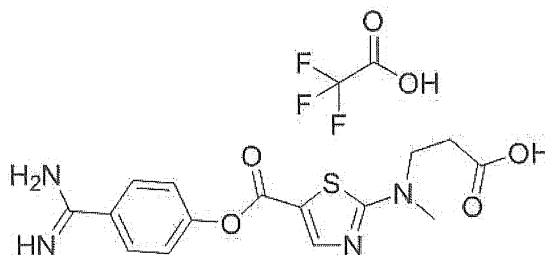
Ví dụ 8. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxi-3-oxopropyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 36%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,07 (br s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

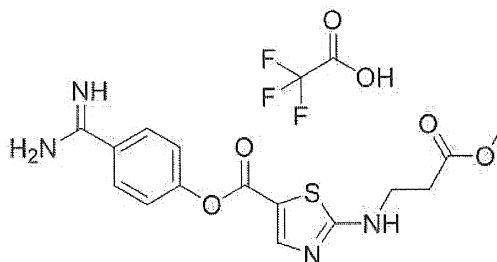
Ví dụ 9. Axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 10%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,36 (br s, 2H), 9,17 (br s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 6,84$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 6,92$ Hz, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,64 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 10. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxi-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat

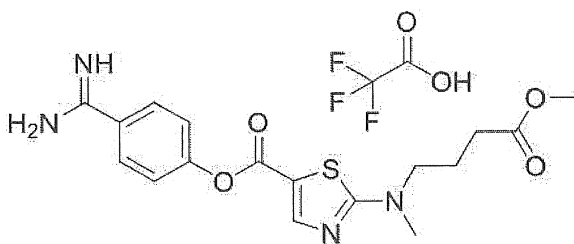


Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 11. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxi-4-oxobutyl)(metyl)amino)thiazol-5-

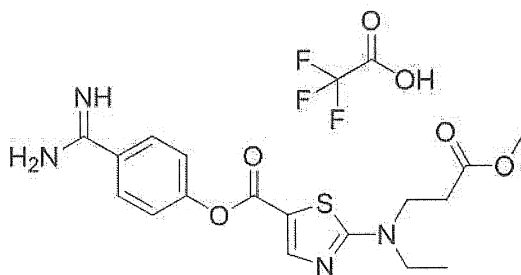
carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 21%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,33 (br s, 2H), 9,09 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

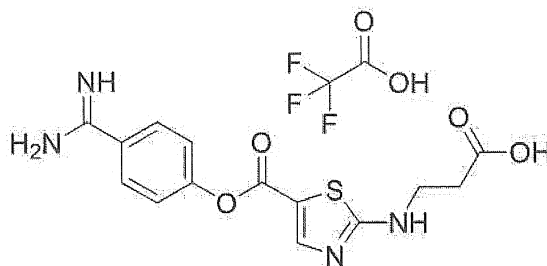
Ví dụ 12. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 21%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

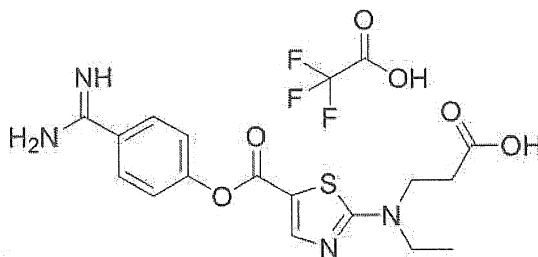
Ví dụ 13. Axit 3-(((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 29%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,36 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,19 (br s, 2H), 8,86 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$

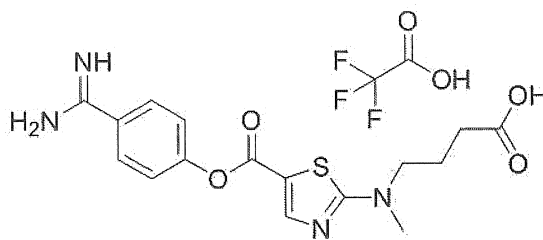
Ví dụ 14. Axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 16%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,5 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,18 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 2,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

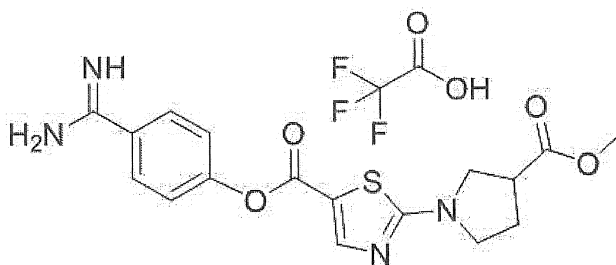
Ví dụ 15. Axit 4-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(methylamino)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 17%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,2 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,11 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

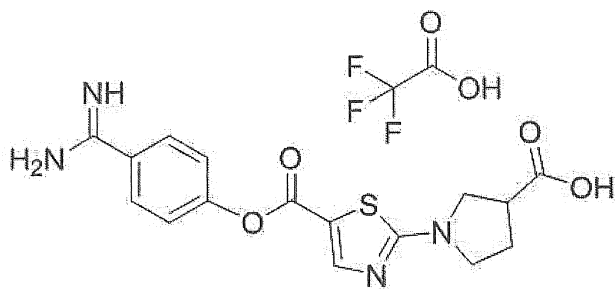
Ví dụ 16. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(3-(metoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 5%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,05 (br s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,76$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,76$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

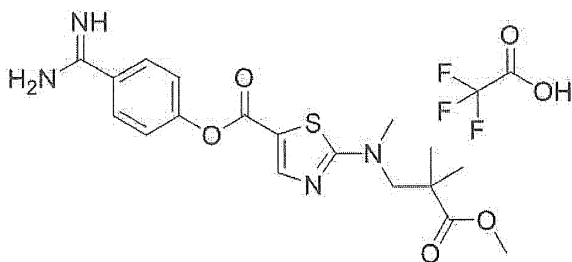
Ví dụ 17. Axit 1-(5-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,78 (brs, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,68$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,68$ Hz, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,23-2,23 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

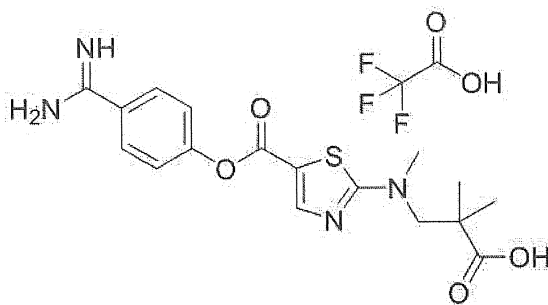
Ví dụ 18. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 37%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,31 (br s, 2H), 9,10 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,19 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

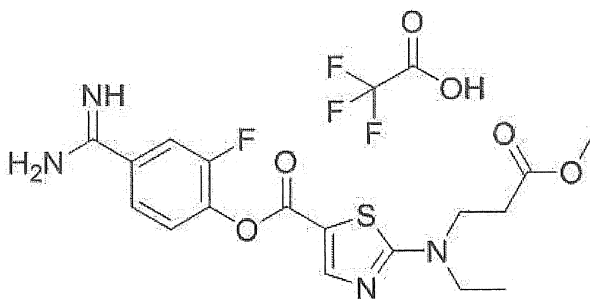
Ví dụ 19. Axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 27%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,14 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,15 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

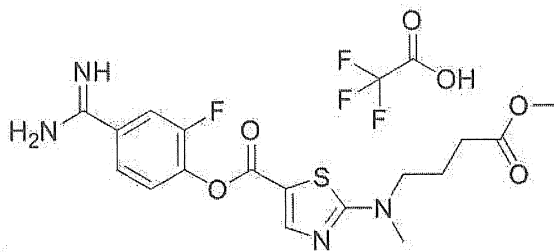
Ví dụ 20. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino) thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 40%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,40 (br s, 2H), 9,30 (br s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

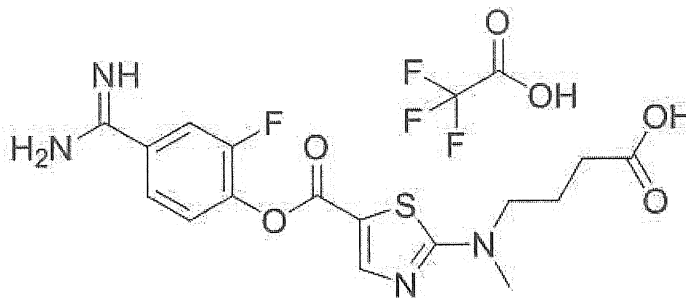
Ví dụ 21. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 51%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 4H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,35 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

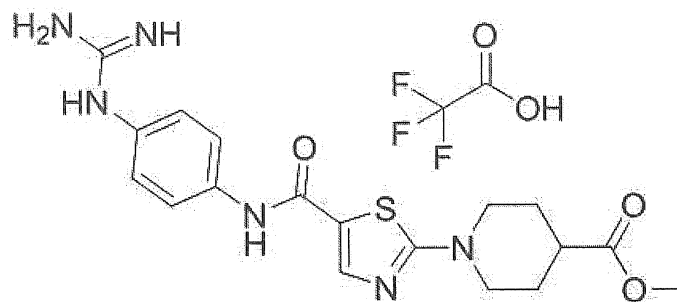
Ví dụ 22. Axit 4-((5-((4-carbamimidoyl-2-fluorophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(methylamino)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 36%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,19 (br s, 1H), 9,40 (br s, 4H), 9,12 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H) 7,91 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

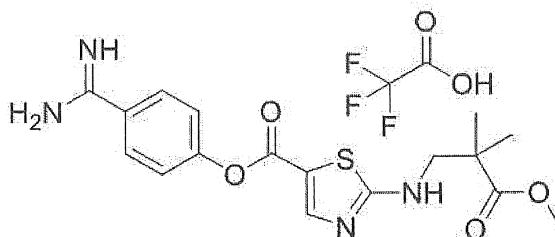
Ví dụ 23. Metyl 1-(5-((4-guanidinophenyl)carbamoyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 39%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 9,53 (br s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (br s, 4H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,65 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

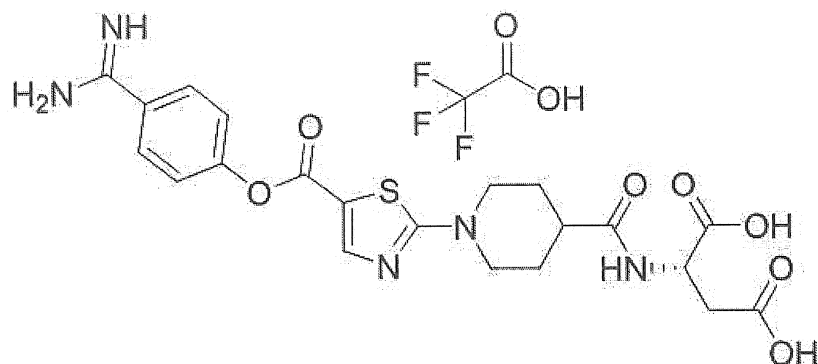
Ví dụ 24. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-methoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 28%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,33 (br s, 2H), 9,09 (br s, 2H), 8,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,17 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

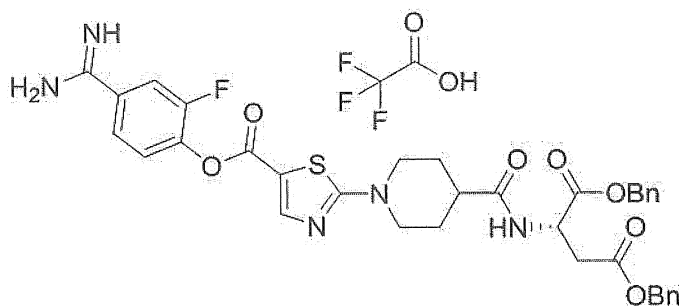
Ví dụ 25. Axit (1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-L-aspartic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 5%)

MS(ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$

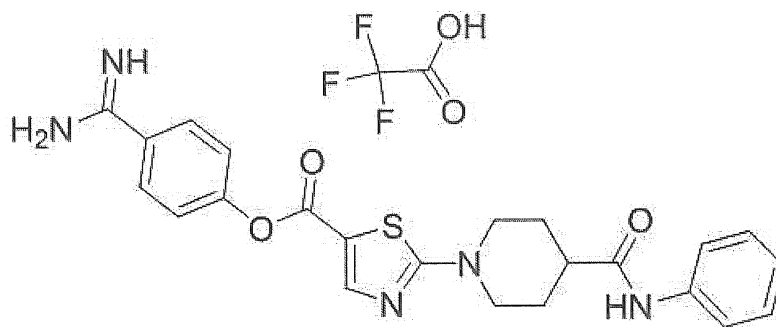
Ví dụ 26. Dibenzyl(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-L-aspartat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 22%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,39 (br s, 2H), 9,13 (br s, 2H), 8,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 10H), 5,11-5,04 (m, 4H) 4,69 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,91 (dd, $J = 5,8, 16,4$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 7,8, 16,4$ Hz, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 688 $[M+H]^+$

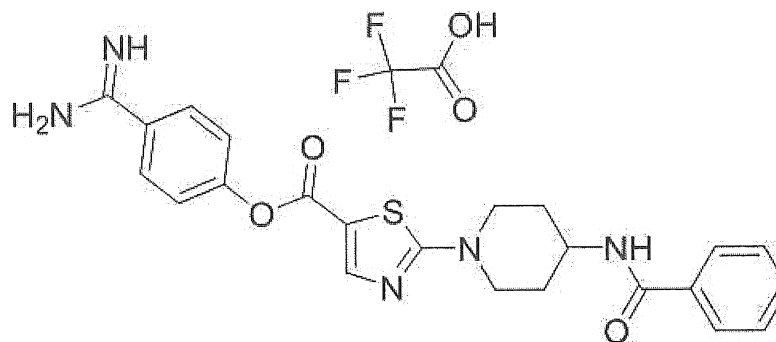
Ví dụ 27. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 34%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,98 (br s, 1H), 9,31 (br s, 2H), 8,98 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,71-2,47 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

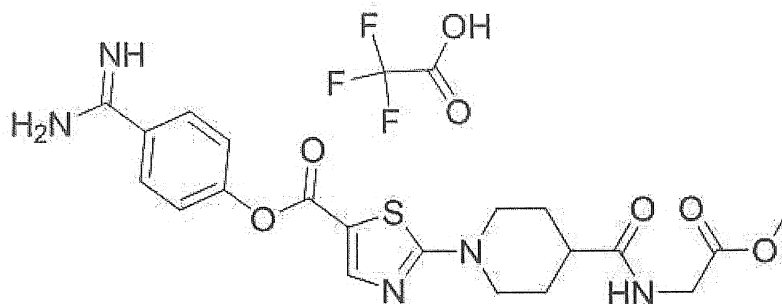
Ví dụ 28. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-benzamidopiperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 32%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) 8,16 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 4H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

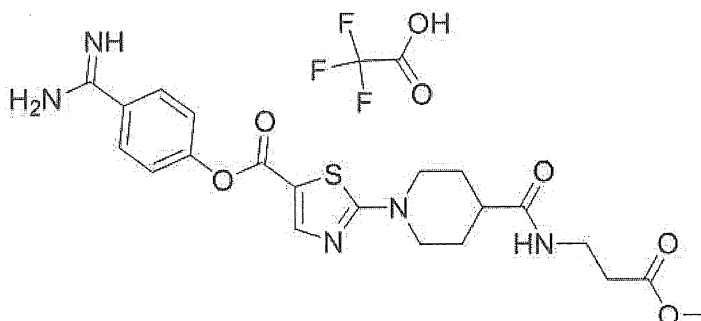
Ví dụ 29. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-((2-methoxy-2-oxoethyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 55%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,26 (br s, 2H), 9,12 (br s, 2H), 8,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,02 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

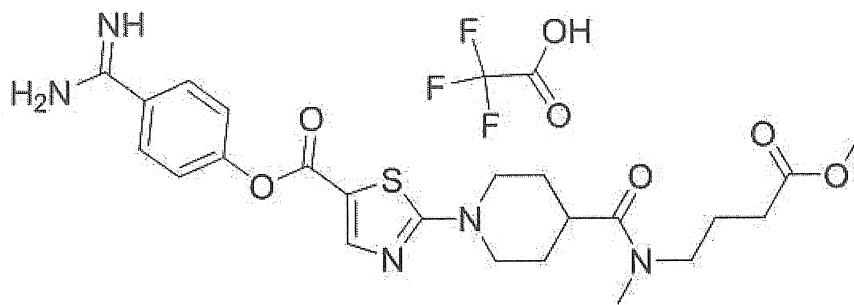
Ví dụ 30. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-methoxy-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 51%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 2H), 8,97 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,02 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,15 (m, 4H), 2,49-2,43 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

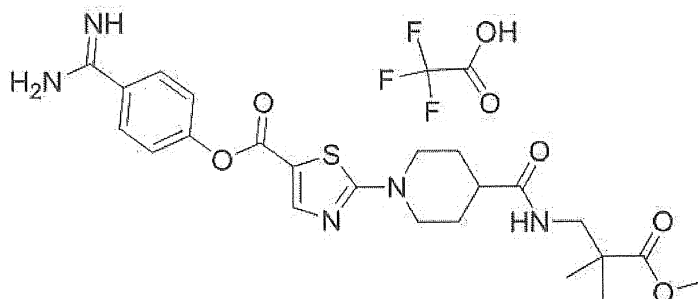
Ví dụ 31. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-methoxy-4-oxobutyl)(methyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 33%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 2H), 9,02 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,60 (s, 1H, rotame, -OCH₃), 3,57 (s, 2H, rotame-OCH₃), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,02 (s, 2H, rotame-CH₃), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 1H, rotame-CH₃), 2,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

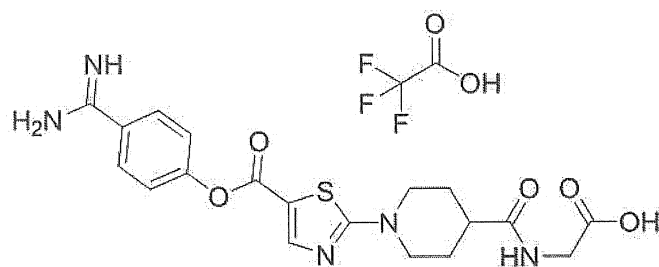
Ví dụ 32. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 4%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 2H), 9,02 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,06 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

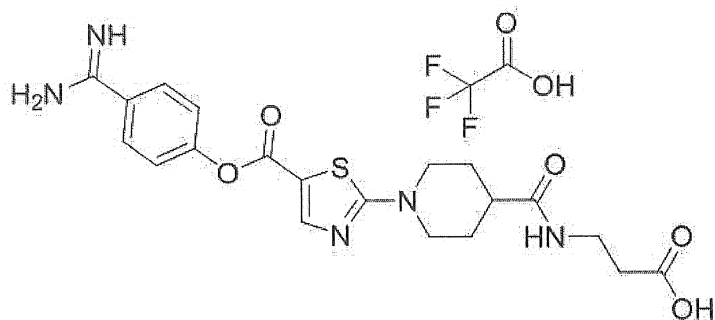
Ví dụ 33. (1-(5-((4-Carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 48%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,55 (br s, 1H), 9,33 (br s, 2H), 9,01 (br s, 2H), 8,26 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

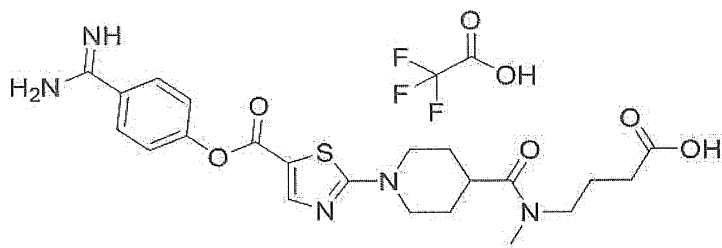
Ví dụ 34. Axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 53%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,33 (br s, 2H), 9,04 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

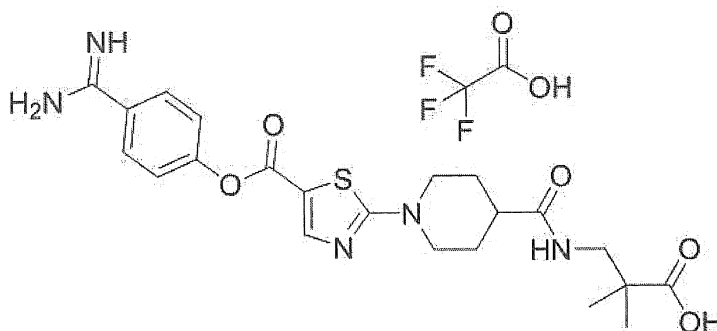
Ví dụ 35. Axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-methylpiperidin-4-carboxamido)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 56%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,33 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,04 (s, 2H, rotame-CH₃), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,80 (s, 1H, rotame-CH₃), 2,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

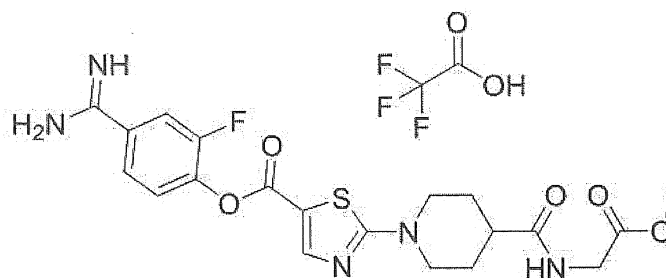
Ví dụ 36. Axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2,2-dimetyl propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 41%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,24 (br s, 1H), 9,32 (br s, 2H), 9,01 (br s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,03 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

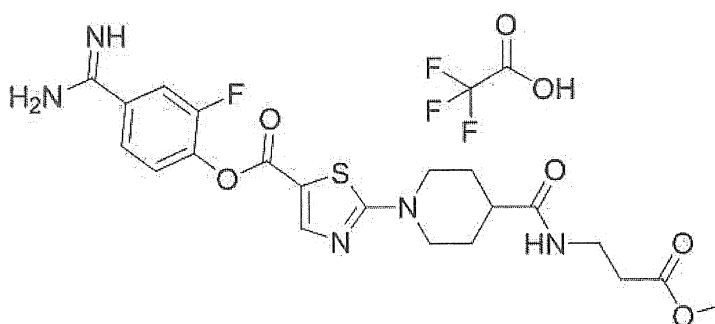
Ví dụ 37. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((2-metoxi-2-oxoetyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 23%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,30 (br s, 4H), 8,39 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H) 7,93-7,90 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H) 1,68-1,58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

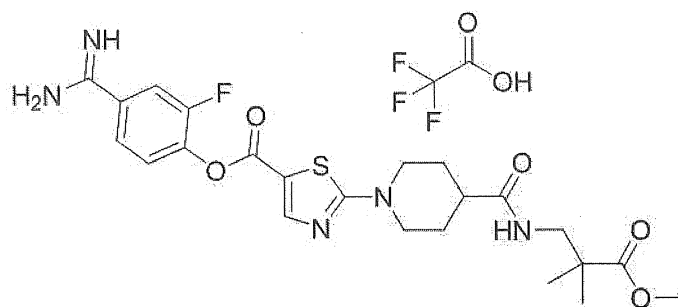
Ví dụ 38. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxy-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,37 (br s, 2H), 9,24 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 3H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

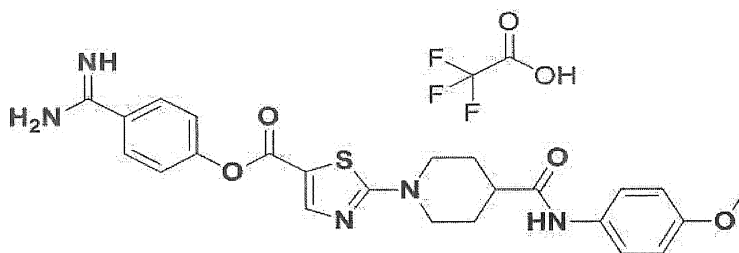
Ví dụ 39. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,40 (br s, 2H), 9,20 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,49-2,48 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,06 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

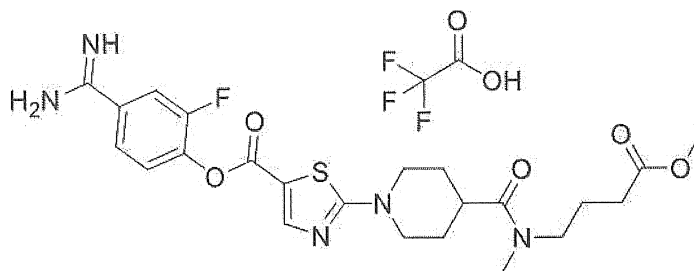
Ví dụ 40. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 9%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,86 (br s, 2H), 9,34 (br s, 2H), 9,10 - 8,96 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 4H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

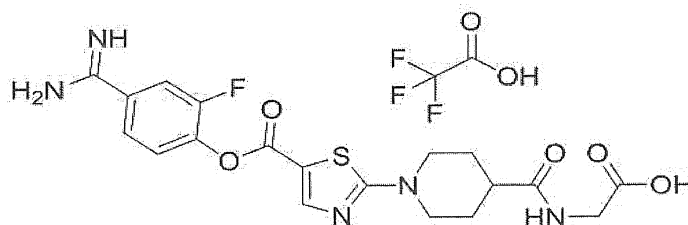
Ví dụ 41. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((4-methoxy-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 16%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,41 (br s, 2H), 9,19 (br s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,62 (s, 1H, rotame, -OCH₃), 3,58 (s, 2H, rotame-OCH₃), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,04 (s, 2H, rotame-CH₃), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,79 (s, 1H, rotame-CH₃), 2,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

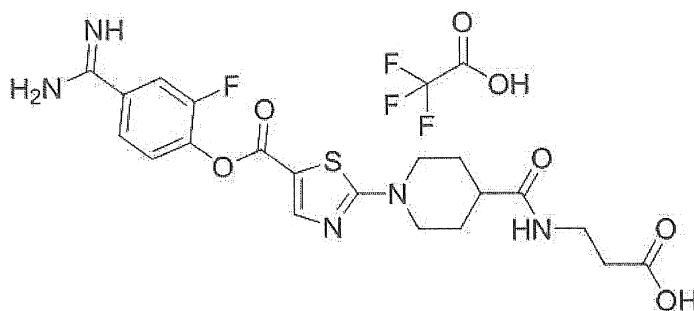
Ví dụ 42. (1-(5-((4-Carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 15%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,54 (br s, 1H), 9,42 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 4,05 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

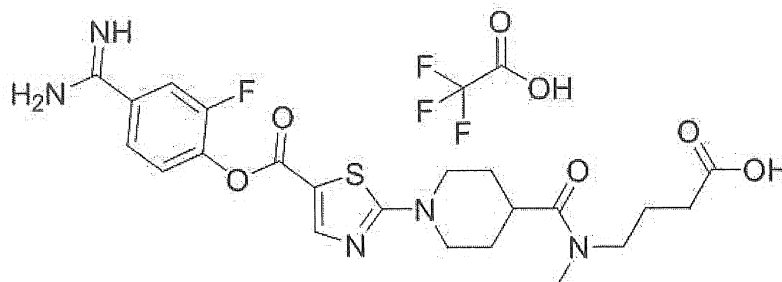
Ví dụ 43. Axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 17%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,21 (br s, 1H), 9,40 (br s, 2H), 9,17 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,28-3,21 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

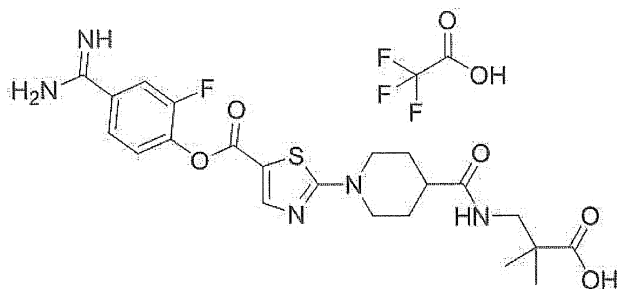
Ví dụ 44. Axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-metylpiperidin-4-carboxamido)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 56%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,40 (br s, 2H), 9,13 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 2H, rotame-CH $_3$), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,79 (s, 1H, rotame-CH $_3$), 2,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

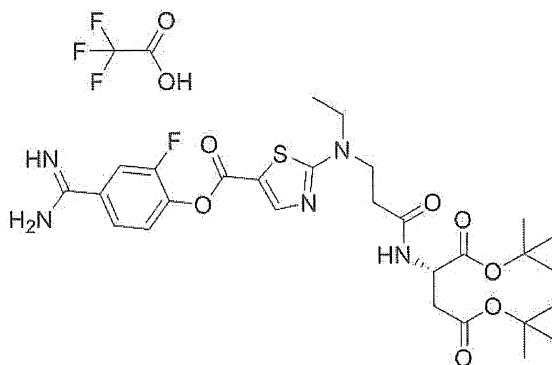
Ví dụ 45. Axit 3-(1-(5-((4-Carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2, 2-dimetylpropanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 36%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,39 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,80 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 4,04 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,27-3,20 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,04 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

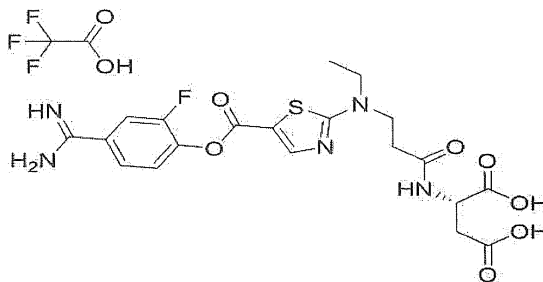
Ví dụ 46. Di-tert-butyl(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl)-L-aspartat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 48%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,40 (br s, 2H), 9,14 (br s, 2H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,73-3,72 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$

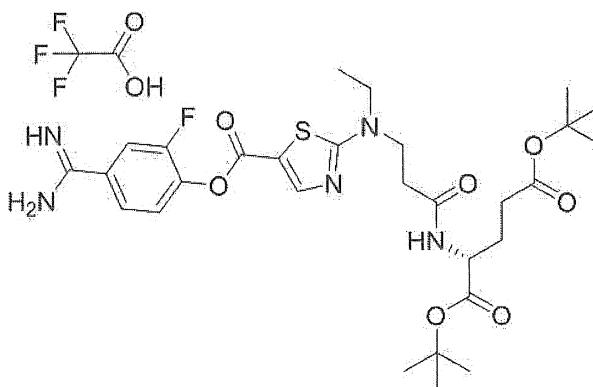
Ví dụ 47. Axit (3-((5-((4-Carbamidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoyl)-L-aspartic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 37%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,41 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 3H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

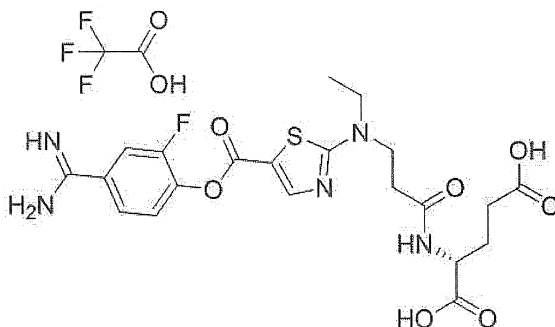
Ví dụ 48. Di-tert-butyl (3-((5-((4-carbamimidoyl)-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-D-glutamat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 44%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0$, 10,3 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,87-3,86 (m, 2H), 3,61 (q, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$

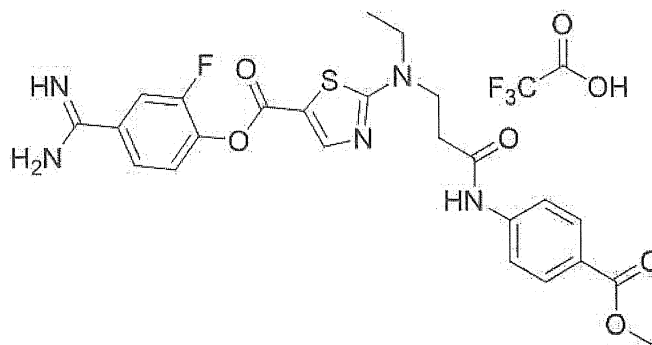
Ví dụ 49. Axit (3-((5-((4-Carbamimidoyl)-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-D-glutamic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 30%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0$, 10,3 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,87-3,86 (m, 2H), 3,61 (q, $J = 14,1$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$

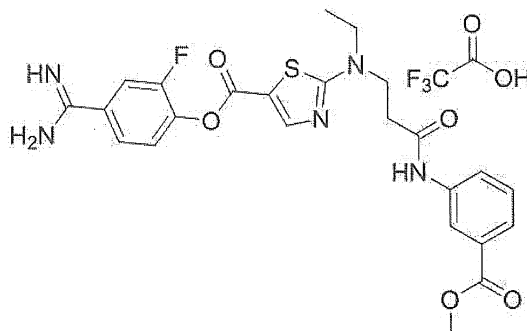
Ví dụ 50. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-((4-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 20%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 3,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$

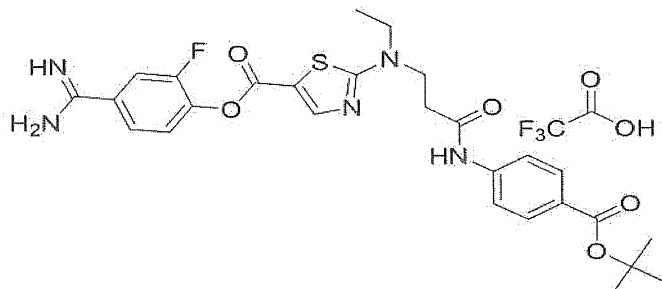
Ví dụ 51. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-((3-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 25%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-7,71 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$

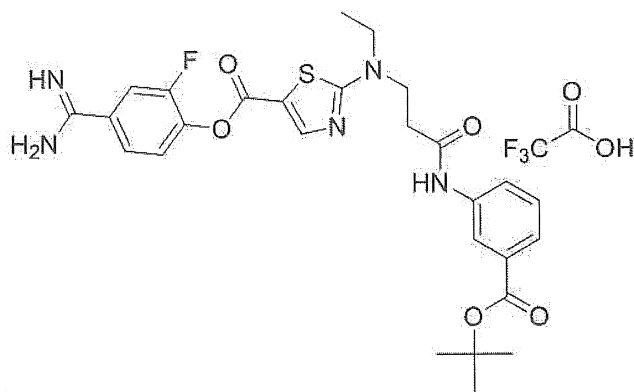
Ví dụ 52. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-((4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(etyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 59%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 10,23 (br s, 2H), 10,00 (br s, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,53-8,50 (m, 4H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 9H), 2,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

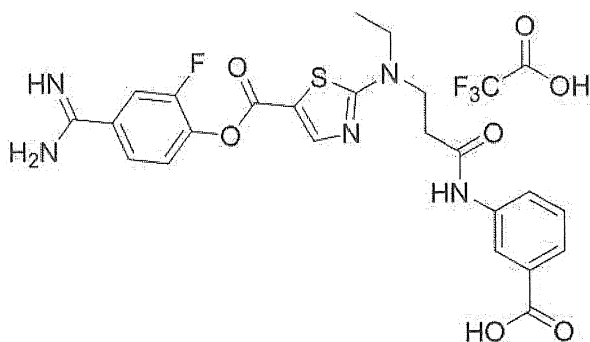
Ví dụ 53. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(etyl)amino)thiazol-5-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 62%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

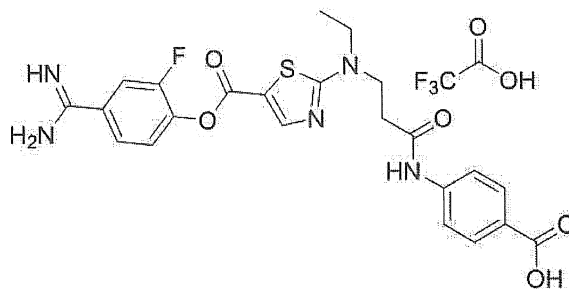
Ví dụ 54. Axit 3-(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanamido)benzoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 23%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 4H), 7,60 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

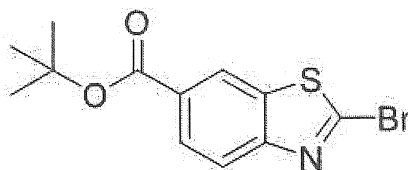
Ví dụ 55. Axit 4-(3-((5-((4-Carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanamido)benzoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-bromthiazol-5-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 2 tương tự như Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 20%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 1H), 3,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

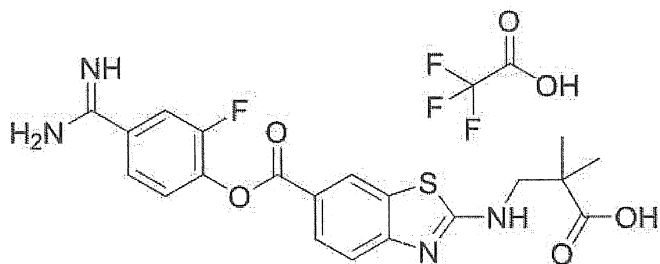
Ví dụ điều chế 3. Tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat



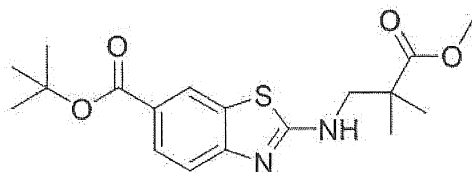
Sau khi 7,0 g (27,1 mmol) axit 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylic được hoà tan trong 60 mL tert-butanol và 30 mL tetrahydrofuran, 7,48 mL (32,5 mmol) di-tert-butyl dicacbonat, 0,663g (5,42 mmol) DMAP và 6,58 mL (81,0 mmol) pyridin được thêm vào ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy ở 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, etyl axetat, nước, và dung dịch nước hydro clorua 1N được thêm vào cho đến khi đạt được độ pH = 6, sau đó được khuấy trong 1 giờ, và chất rắn kết tủa được lọc ra. Phần dịch lọc etyl axetat và lớp nước được chiết tách và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được làm khô lại bằng natri sulfat, được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng MPLC để thu được 3,4 g (40%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu vàng.

MS (ESI) m/z : 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 56. Axit 3-((6-((4-Carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



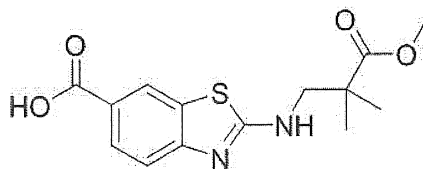
Bước 1. Tert-butyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Sau khi 2,5 g (7,96 mmol) hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 được hoà tan trong 30 mL dimetylformamit, 1,39 g (8,35 mmol) metyl 3-amino-2,2-dimetylpropanoat hydroclorua và 1,65 g (11,94 mmol) natri cacbonat được thêm vào ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được chiết tách bằng etyl axetat và nước muối, và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được làm khô qua natri sulfat, được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng MPLC để thu được 3,0 g (72%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu vàng.

MS (ESI) m/z : 365 $[M+H]^+$

Bước 2. Axit 2-((3-Metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylic

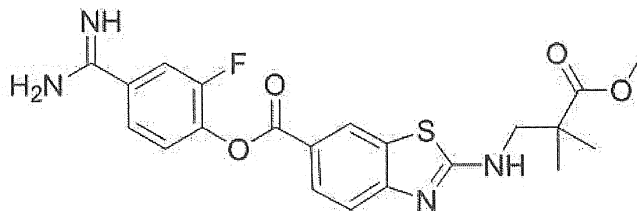


Sau khi 2,3 g (6,31 mmol) hợp chất tert-butyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được trong bước 1 được hoà tan trong 10 mL diclometan, 5 mL (65,3 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm để thu được 2,6 g (hiệu suất định lượng) hợp chất mục tiêu là chất lỏng màu vàng nhạt

mà không cần tinh chế.

MS (ESI) m/z : 309 $[M+H]^+$

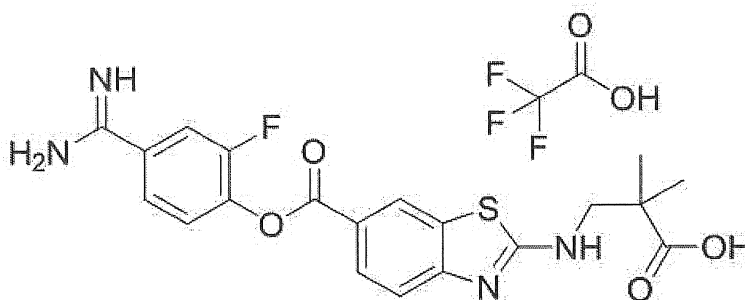
Bước 3. 4-Carbamidoyl-2-flophenyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Sau khi 1,3 g (3,08 mmol) hợp chất axit 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylic thu được trong bước 2 được hoà tan trong 7 mL pyridin, 0,65 g (3,39 mmol) 3-flo-4-hydroxybenzimidamit hydroclorua và 1,06 g (5,54 mmol) EDCI được thêm vào, và sau đó được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 0,8 g (59%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu ngà.

MS (ESI) m/z : 445 $[M+H]^+$

Bước 4. Axit 3-(((6-((4-Carbamidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropanoic

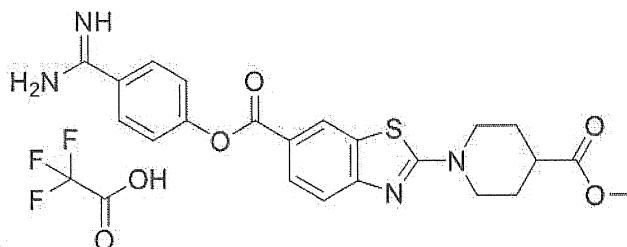


0,8 g (1,43 mmol) hợp chất 4-carbamidoyl-2-flophenyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được trong bước 3 được thêm 3 mL HCL (4N trong H₂O) và 3 mL HCl (4N trong dioxan), và sau đó được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 0,6 g (77%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO-d₆) δ 12,48 (br s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,22 (br s, 2H), 8,57 - 8,52 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H);

MS(ESI) m/z : 431 $[M+H]^+$

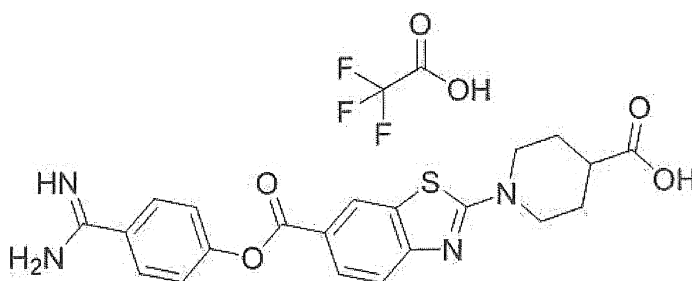
Ví dụ 57. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 5%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,04 (br s, 2H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) 7,58-7,54 (m, 3H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,39-3,38 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,00 (dd, $J = 3,2, 13,4$ Hz, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 439 $[M+H]^+$

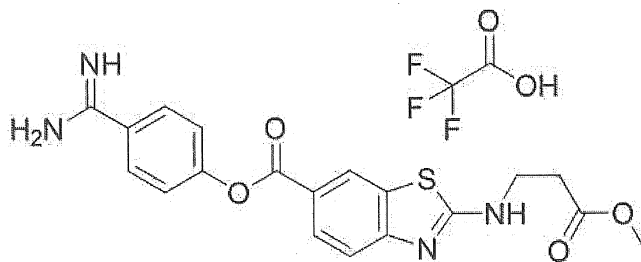
Ví dụ 58. Axit 1-(6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 10%)

MS (ESI) m/z : 425 $[M+H]^+$

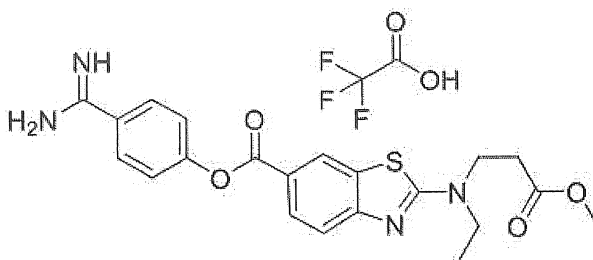
Ví dụ 59. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 40%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,04 (br s, 2H), 8,68 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); MS(ESI) m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

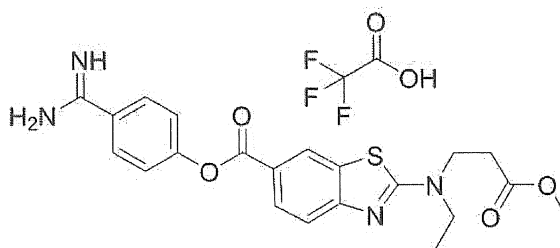
Ví dụ 60. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-methoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 27%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,34 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 3,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

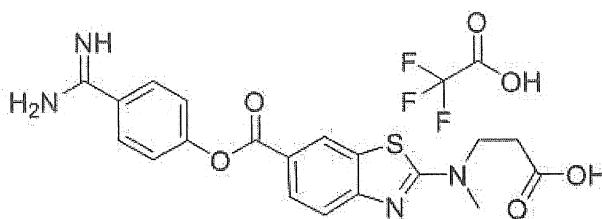
Ví dụ 61. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 33%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,11 (br s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

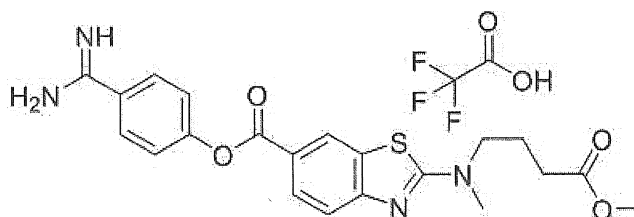
Ví dụ 62. Axit 3-(((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 34%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,01 (br s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

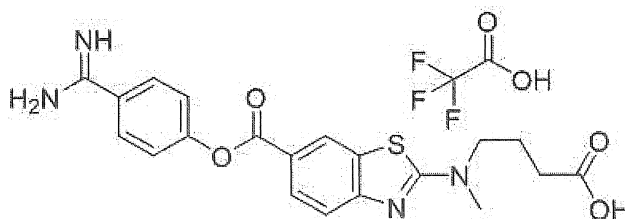
Ví dụ 63. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxo-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 16%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

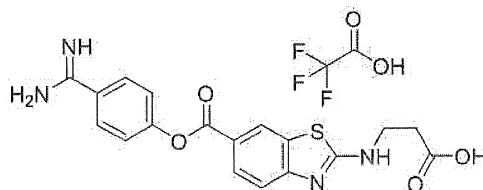
Ví dụ 64. Axit 4-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 58%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,16 (br s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 9,11 (br s, 2H), 8,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 65. Axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)propanoic

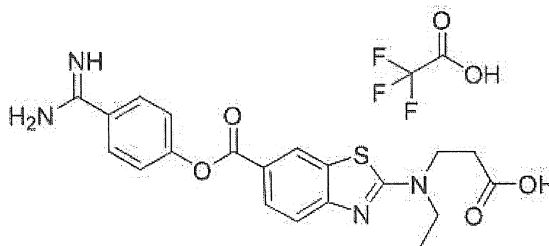


Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 40%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,38 (br s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 9,09 (br s, 2H), 8,65 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,7, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J =$

8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 385 $[M+H]^+$

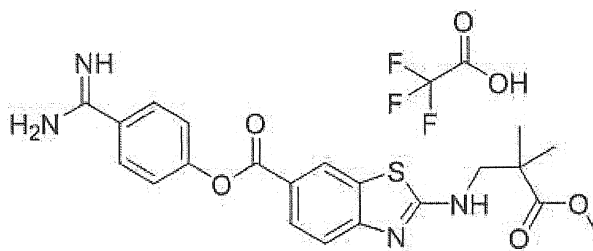
Ví dụ 66. Axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 48%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,48 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 8,93 (br s, 2H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 2,71 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 413 $[M+H]^+$

Ví dụ 67. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat

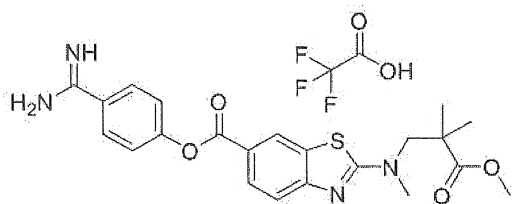


Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 49%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,05 (br s, 2H), 8,57 - 8,50 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,66 - 3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,20 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 427 $[M+H]^+$

Ví dụ 68. 4-Carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-

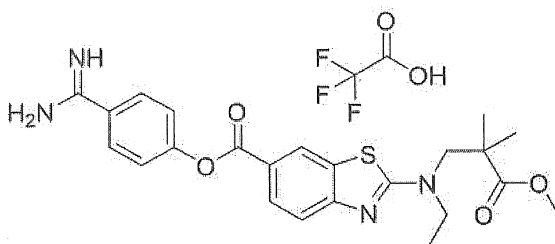
oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 15%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,01 (br s, 2H), 8,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,8, 8,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,22 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

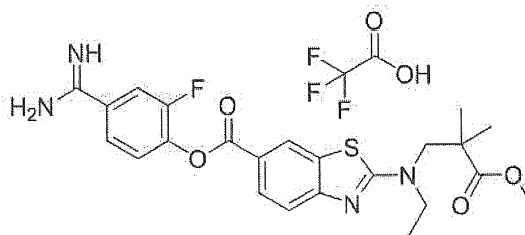
Ví dụ 69. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 19%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,04 (br s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,22 - 1,17 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

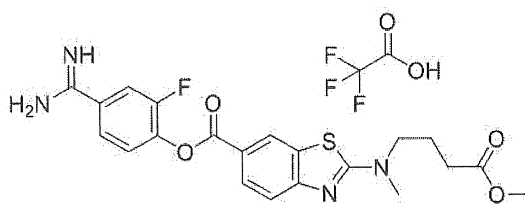
Ví dụ 70. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 21%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,43 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,63 (s, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,22 - 1,17 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

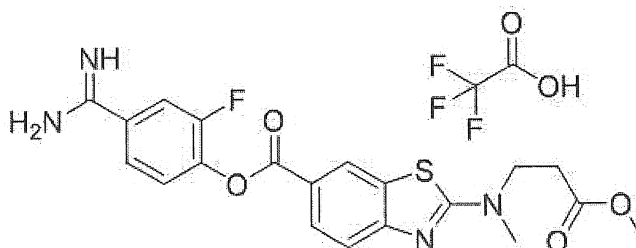
Ví dụ 71. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-metoxo-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 18%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,42 (br s, 2H), 9,11 (br s, 2H), 8,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

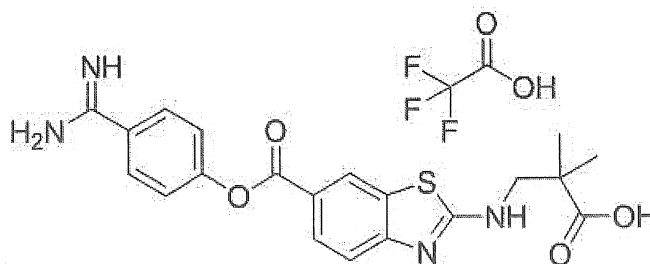
Ví dụ 72. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-metoxo-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 16%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,43 (br s, 2H), 9,24 (br s, 2H), 8,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

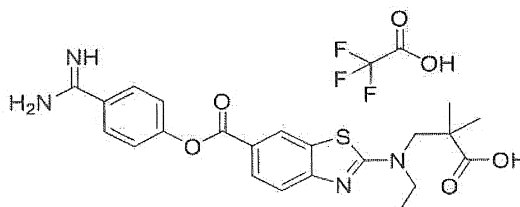
Ví dụ 73. Axit 3-((6-((4-Carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 42%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,46 (br s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 9,05 (br s, 2H), 8,53 - 8,48 (m, 2H), 7,99 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,18 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

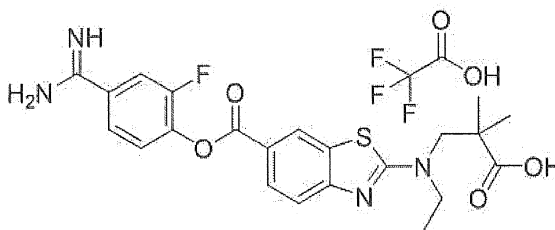
Ví dụ 74. Axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 38%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,70 (br s, 1H), 9,36 (br s, 2H), 9,21 (br s, 2H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 9H); MS(ESI) m/z : 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

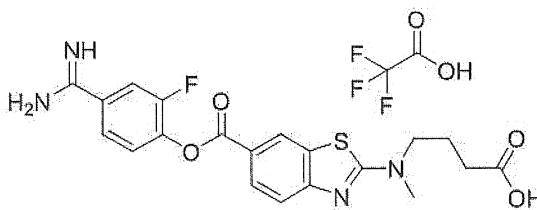
Ví dụ 75. Axit 3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)-2,2-dimetyl propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 41%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,71 (br s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,22 (br s, 2H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 9H); MS(ESI) m/z : 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

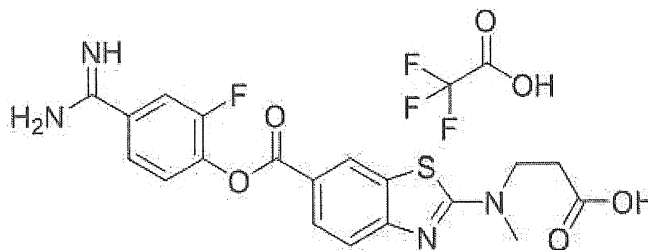
Ví dụ 76. Axit 4-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 30%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,19 (br s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,22 (br s, 2H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,90 (p, J = 7,2, 14,4 Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

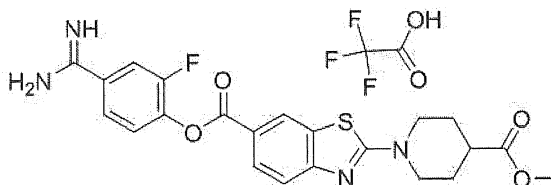
Ví dụ 77. Axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 34%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,47 (br s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,23 (br s, 2H), 8,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

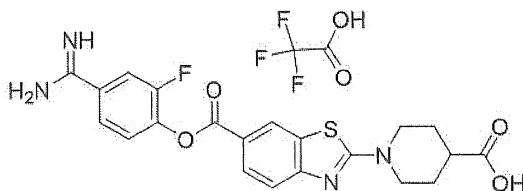
Ví dụ 78. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 53%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 10,93 (br s, 2H), 8,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,4, 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 2,0, 11,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

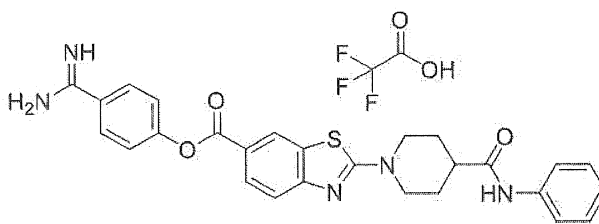
Ví dụ 79. Axit 1-(6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 33%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 11,29 (br s, 1H), 10,97 (br s, 2H), 8,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

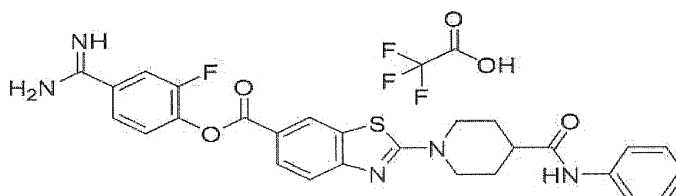
Ví dụ 80. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 70%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 5H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

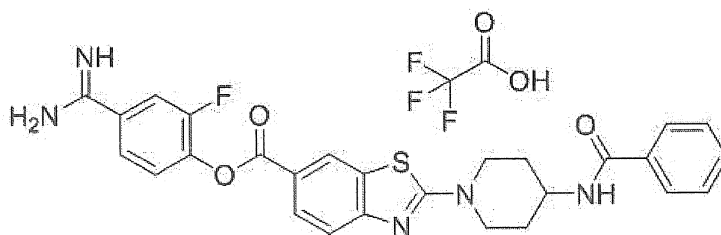
Ví dụ 81. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 8%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, Metanol- d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,20 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$

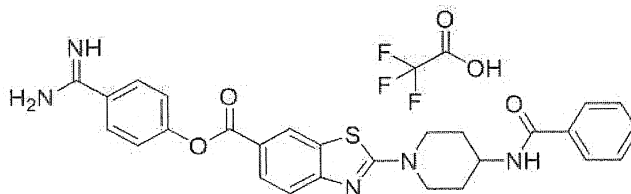
Ví dụ 82. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 29%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,40 (br, 2H), 9,14 (br, 2H), 8,65 (d, 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 1 H), 7,96-7,93 (m, 1 H), 7,86-7,84 (m, 2 H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,59 (d, 8,56 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 3 H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 83. 4-Carbamimidoylphenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat

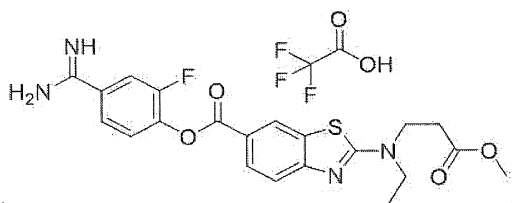


Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 4%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 8,63-

8,63 (d, 1H), 8,36-8,34 (s, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,06-8,04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86-7,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59-7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,53-7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48-7,44 (t, 2H), 4,15-4,13 (d, 3H), 3,45-3,39 (t, 2H), 2,00-1,97 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H); MS(ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$

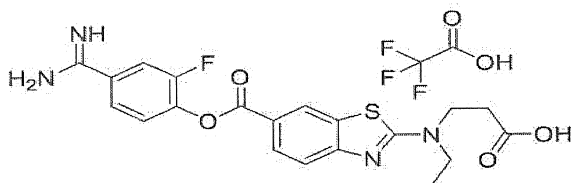
Ví dụ 84. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxo-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,42 (br s, 2H), 9,20 (br s, 2H), 8,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 445 $[M+H]^+$

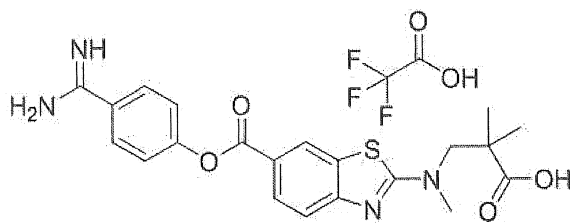
Ví dụ 85. Axit 3-(((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic



Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 64%)

1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,43 (br s, 2H), 9,33 (br s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 2,71 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 431 $[M+H]^+$

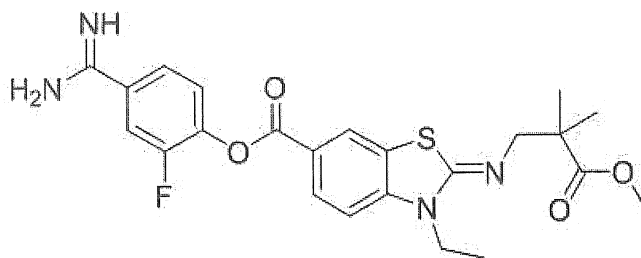
Ví dụ 86. Axit 3-(((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



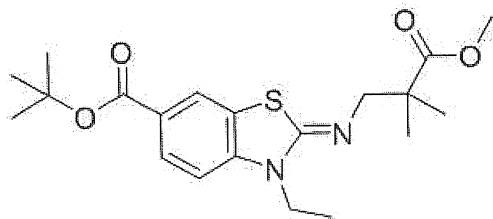
Phản ứng được thực hiện từ hợp chất tert-butyl 2-brombenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo Ví dụ điều chế 3 tương tự như Ví dụ 56 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 37%)

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,68 (br s, 1H), 9,36 (br s, 2H), 9,24 (br s, 2H), 8,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,19 (s, 6H); MS(ESI) m/z : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 87. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl (Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat



Bước 1. Tert-butyl(Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat

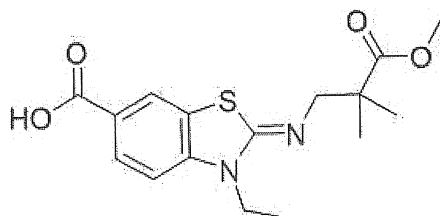


Sau khi 4,67 g (12,82 mmol) hợp chất tert-butyl 2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được trong bước 2 của Ví dụ 56 được hoà tan trong 26 mL dimetylformamit, 8,35 g (25,60 mmol) xesi cacbonat và 1,55 mL (19,23 mmol) iodoetan được thêm vào và sau đó được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó được chiết tách bằng etyl axetat và nước muối, và các lớp hữu cơ được gộp lại. Các lớp hữu cơ đã gộp được

làm khô qua natri sulfat, được cô trong áp suất giảm và được tinh chế bằng MPLC để thu được 2,10 g (41%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) m/z : 393 $[M+H]^+$

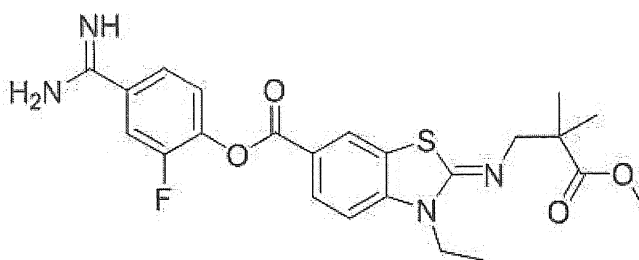
Bước 2. Axit (Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylic



Sau khi 2,10 g (5,36 mmol) hợp chất tert-butyl(Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được trong bước 1 được hoà tan trong 25 mL diclometan, 6 mL (78 mmol) axit trifloaxetic được thêm vào, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm để thu được 1,80 g (hiệu suất định lượng) hợp chất mục tiêu là chất lỏng màu vàng mà không cần bước tinh chế.

MS (ESI) m/z : 337 $[M+H]^+$

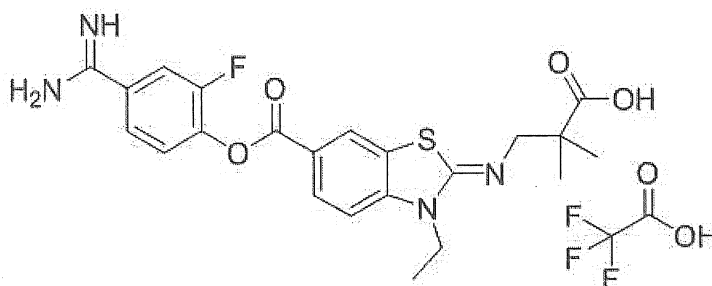
Bước 3. 4-Carbamimidoyl-2-flophenyl (Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat



Sau khi 1,80 g (5,36 mmol) hợp chất axit (Z)-3-etyl-2-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylic thu được trong bước 2 được hoà tan trong 18 mL pyridin, 1,12 g (5,89 mmol) 3-flo-4-hydroxybenzimidamit hydroclorua và 1,85 g (9,64 mmol) EDCI được thêm vào, và được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mục tiêu là chất rắn màu trắng. Thu hồi nguyên liệu ban đầu còn lại sau phản ứng và lặp lại quy trình phản ứng trên để thu được hợp chất mong muốn với tổng hiệu suất 1,28 g (51%).

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 9,42 (br s, 2H), 9,18 (br s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, 2H J = 8,56 Hz), 7,94 (d, 2H J = 10,16 Hz), 7,76 (s, 2H), 7,36 (d, 1H J = 8,64 Hz), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 1,21 (s, 6H) 1,12-1,17 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 88. Axit (Z)-3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)-3-ethylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidino)amino)-2,2-dimetylpropanoic



1,284 g (2,72 mmol) hợp chất 4-carbamimidoyl-2-flophenyl (Z)-3-etyl-2-((3-metoxyl-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat thu được theo [bước 3 của Ví dụ 87] được thêm 4 mL HCL (4N trong H_2O) và 4 mL HCL (4N trong dioxan), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, và sau đó ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 0,66 g (53%) hợp chất mục tiêu là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, muối TFA, DMSO- d_6) δ 12,19 (br s, 1H), 9,43 (br s, 2H), 9,30 (br s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,0 (d, 2H J = 6,8 Hz), 7,93 (d, 2H J = 10,12 Hz), 7,76 (s, 2H), 7,39 (d, 1H J = 8,68 Hz), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,19 (s, 6H) 1,18-1,15 (m, 3H); MS(ESI) m/z : 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ thử nghiệm. Xác nhận hoạt tính ức chế enteropeptiza của các hợp chất theo sáng chế

Các thử nghiệm sau đây được thực hiện để đo hoạt tính ức chế enteropeptiza của các hợp chất theo sáng chế.

Thử nghiệm ức chế enteropeptiza

Hoạt tính ức chế của chất ức chế enteropeptiza được tổng hợp bằng cách sử dụng enteropeptiza tái tổ hợp của người đã tinh chế và cơ chất Axetyl-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-AFC (BioVision) được đo. 7,2 ng/mL enteropeptiza được pha loãng bằng chất đệm (Tris 20mM, NaCl 50mM, độ pH = 7,5) trong đĩa 96 giếng (Costar), 30 μM Axetyl-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys-AFC, một số nồng độ của các chất ức chế enteropeptiza (nồng độ DMSO 1%) được phân phối sao cho thể tích cuối cùng là 100 μL , và sau đó phản ứng enzym

được thực hiện ở 30°C trong 1 giờ. Tại thời điểm này, DMSO 1%, cơ chất và enteropeptiza thay vì hợp chất này được phân phối lên trên các giếng đối chứng dương, và DMSO 1% và cơ chất được phân phối lên trên các giếng đối chứng âm. Phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 380 nm và bước sóng phát xạ 500 nm ở máy quang phổ huỳnh quang, và sau đó đo tốc độ tăng huỳnh quang (đơn vị mili/phút) từ 20 đến 60 phút.

Các giá trị đo huỳnh quang bị giảm bởi chất ức chế đã pha loãng theo từng nồng độ được chuyển đổi thành các giá trị tương đối % so với nhóm đối chứng dương (độ phản ứng 100%) và nhóm đối chứng âm (độ phản ứng 0%), và được sử dụng để tính các giá trị IC₅₀. IC₅₀ là nồng độ của chất ức chế gây ức chế 50% hoạt tính của enzym, và được tính bằng cách sử dụng PRISM (GraphPad). Các giá trị Ki được tính từ các giá trị IC₅₀ bằng cách sử dụng phương trình Cheng-Prusoff.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế enteropeptiza

Ví dụ	Enteropeptiza (Ki, nM)	Ví dụ	Enteropeptiza (Ki, nM)
1	0,68	31	17
2	4,9	32	18
3	17,0	33	8,2
4	0,92	34	8,9
5	510,0	35	9,7
6	220,0	36	9,7
7	0,6	37	1,8
8	28,0	38	2,6
9	28,0	39	2,5
10	11,0	40	9,7
11	21,0	41	1,8
12	9,7	42	1,0
13	4,8	43	1,7
14	5,1	44	1,6
15	5,7	45	1,5
16	19,0	46	40
17	5,4	47	0,52
18	8,9	48	37
19	4,8	49	0,57

20	2,5	50	14
21	3,0	51	9,7
22	0,57	52	82
23		53	12
24	8,9	54	2,5
25	4,7	55	8,2
26	8,2		
27	12,0		
28	6,5		
29	18,0		
30	18,0		

(ND: được đo nhưng không phát hiện giá trị nào, trống: không được đo)

Bảng 2. Hoạt tính ức chế enteropeptiza

Ví dụ	Enteropeptiza (Ki, nM)	Ví dụ	Enteropeptiza (Ki, nM)
56	0,59	76	0,57
57	13,0	77	0,57
58	7,4	78	
59	14,0	79	
60	10,0	80	23,0
61	10,0	81	
62	4,3	82	1,9
63	13,0	83	9,7
64	6,4	84	2,2
65	5,7	85	0,55
66	4,8	86	10,0
67	19,0	87	4,0
68	06,0	88	0,16
69	21,0		
70	3,5		
71	1,1		
72	1,3		
73	0,89		

74	8,9		
75	0,7		

(ND: được đo nhưng không phát hiện giá trị nào, trống: không được đo)

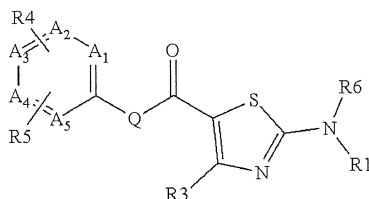
Như có thể thấy từ Bảng 1 và Bảng 2, đã xác nhận được rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế TMPRSS15.

Như vậy, đã xác nhận được rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế enteropeptiza vượt trội. Do đó, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enteropeptiza làm giảm khả năng tiêu hoá của protein, lipid và hydrat cacbon trong khi có ít tác dụng phụ như phân mỡ, và có tác dụng làm chất điều trị hoặc phòng ngừa cho nhiều bệnh chuyển hoá khác nhau như chứng béo phì, bệnh đái tháo đường hoặc bệnh tăng lipid huyết.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức hoá học 1a hoặc 1b, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này như sau:

Công thức hoá học 1a



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4 và A5 độc lập là C;

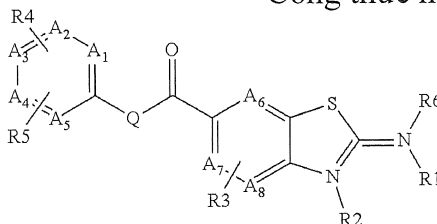
Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;
và

R5 là amidin hoặc guanidin

Công thức hoá học 1b



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H, alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế;

R2 là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế;

và

R5 là amidin hoặc guanidin,

đường kẻ chấm biểu diễn sự có mặt hoặc không có mặt liên kết, và khi liên kết này có mặt thì liên kết đôi tạo thành giữa N trong dị vòng có 5 cạnh và nguyên tử cacbon giữa S và N, và nguyên tử nitơ ngoài vòng N của NR¹R⁶ trở thành nhóm amino dưới dạng phần tử thế cho dị vòng có 5 cạnh và R² không có mặt, hoặc liên kết đôi tạo thành giữa nguyên tử cacbon giữa S và N trong dị vòng có 5 cạnh và nguyên tử nitơ ngoài vòng, để nguyên tử nitơ ngoài vòng trở thành nhóm imino và R⁶ không có mặt;

trong đó phần tử thế trong bất kỳ trong số Công thức 1a và 1b là một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm $-(CR^a)_nR^b$, $-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, và $-NR^aC(O)R^b$, trong đó mỗi gốc R^a và R^b độc lập là hydro, halo, $-C(O)OR^c$, C1-C4 alkyl hoặc phenyl, n là số nguyên từ 1 đến 4, C1-C4 alkyl hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai $-C(O)OR^c$, hoặc C1-C4 alkoxy, và R^c là hydro, C1-C4 alkyl hoặc benzyl.

2. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó trong Công thức hoá học 1a,

mỗi gốc R¹ và R⁶ độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R¹ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh không được thế hoặc được thế, và

mỗi gốc R³ và R⁴ độc lập là H, F, Cl, Br, I, hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế.

3. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó trong Công thức hoá học 1a,

R¹ và R⁶ là H hoặc C1-C3 alkyl, hoặc R¹ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành pyrrolidinyl hoặc piperidinyl; và

R³ và R⁴ là H, F hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế.

4. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó trong Công thức hoá học 1b,

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành piperidinyl;

R2 là H hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế;

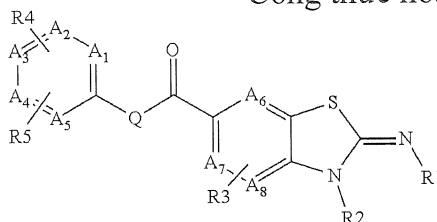
mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, F, hoặc C1-C3 alkyl không được thế hoặc được thế; và

phần tử thế là từ một đến ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm C1-C4 alkyl, —C(O)OR', —C(O)NR'R'' hoặc —NR'C(O)R'' (trong đó mỗi gốc R' và R'' độc lập là hydro, halo, C1-C4 alkyl hoặc phenyl).

5. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó hợp chất có Công thức hoá học 1b là hợp chất được biểu diễn bởi Công thức hoá học 1b-1 sau đây:

Công thức hoá học 1b-1



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C;

Q là O hoặc N;

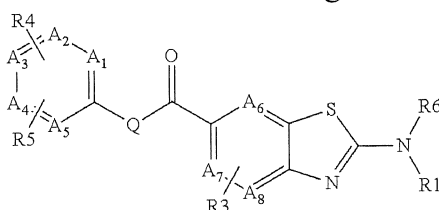
mỗi gốc R1 và R2 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế; và

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế.

6. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó hợp chất có Công thức hoá học 1b là hợp chất được biểu diễn bởi Công thức hoá học 1b-2 sau đây:

Công thức hoá học 1b-2



trong đó:

mỗi gốc A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 và A8 độc lập là C hoặc N;

Q là O hoặc N;

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc R1 và R6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế; và

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, halo hoặc alkyl không được thế hoặc được thế.

7. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ 1 đến 88 sau đây:

1] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;

2] axit 1-(5-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

3] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

4] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

5] 4-guanidinophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

6] axit 1-(5-((4-guanidinophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

7] axit 1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

8] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

9] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic;

10] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

11] 4-carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)thiazol-5-

carboxylat;

12] 4-carbamimidoylphenyl 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

13] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)amino)propanoic;

14] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoic;

15] axit 4-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(methylamino)butanoic;

16] 4-carbamimidoylphenyl 2-(3-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

17] axit 1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylic;

18] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-methoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)(methylamino)thiazol-5-carboxylat;

19] axit 3-((5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(methylamino)-2,2-dimethylpropanoic;

20] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-methoxy-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

21] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-methoxy-4-oxobutyl)(methylamino)thiazol-5-carboxylat;

22] axit 4-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(methylamino)butanoic;

23] methyl 1-(5-((4-guanidinophenyl)carbamoyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

24] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-methoxy-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

25] axit (1-(5-((4-carbamimidoyl) phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)-L-aspartic;

26] (1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-

carbonyl)-L-aspartat;

27] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

28] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-benzamidopiperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

29] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((2-metoxi-2-oxoetyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

30] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-metoxi-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

31] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-metoxi-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

32] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

33] (1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin;

34] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

35] axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-metylpiperidin-4-carboxamido)butanoic;

36] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl)phenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2,2-dimetyl propanoic;

37] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((2-metoxi-2-oxoetyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

38] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxi-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

39] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((3-metoxi-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

40] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-((4-metoxi-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

41] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-((4-metoxi-4-oxobutyl)(metyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carboxylat;

42] (1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carbonyl)glyxin;

43] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)propanoic;

44] axit 4-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)-N-methylpiperidin-4-carboxamido)butanoic;

45] axit 3-(1-(5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxamido)-2, 2-dimethylpropanoic;

46] di-tert-butyl(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-L-aspartat;

47] axit (3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-L-aspartic;

48] di-tert-butyl (3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-D-glutamat;

49] axit (3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanoyl)-D-glutamic;

50] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-((4-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

51] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-((3-(metoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)amino)thiazol-5-carboxylat;

52] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-((4-(tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(ethylamino)thiazol-5-carboxylat;

53] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((tert-butoxycarbonyl)phenyl)amino)-3-oxopropyl)(ethylamino)thiazol-5-carboxylat;

54] axit 3-(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanamido)benzoic;

55] axit 4-(3-((5-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)thiazol-2-yl)(ethylamino)propanamido)benzoic;

56] axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

- 57] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 58] axit 1-(6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- 59] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 60] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 61] 4-carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 62] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)propanoic;
- 63] 4-carbamimidoylphenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 64] axit 4-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(metyl)amino)butanoic;
- 65] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)propanoic;
- 66] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(etyl)amino)propanoic;
- 67] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 68] 4-carbamimidoylphenyl 2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 69] 4-carbamimidoylphenyl 2-(etyl(3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 70] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(etyl(3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;
- 71] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((4-metoxy-4-oxobutyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

72] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-((3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

73] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(methyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

74] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(ethyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

75] axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(ethyl)amino)-2,2-dimethyl propanoic;

76] axit 4-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(methyl)amino)butanoic;

77] axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(methyl)amino)propanoic;

78] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(metoxycarbonyl piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

79] axit 1-(6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

80] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-(phenylcarbamoyle)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

81] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-(phenylcarbamoyle)piperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

82] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

83] 4-carbamimidoylphenyl 2-(4-benzoamidopiperidin-1-yl)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

84] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl 2-(ethyl(3-metoxy-3-oxopropyl)amino)benzo[d]thiazol-6-carboxylat;

85] axit 3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(ethyl)amino)propanoic;

86] axit 3-((6-((4-carbamimidoylphenoxy)carbonyl)benzo[d]thiazol-2-yl)(methyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic;

87] 4-carbamimidoyl-2-flophenyl (Z)-3-ethyl-2-((3-metoxy-2,2-dimetyl-3-oxopropyl)imino)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-carboxylat; và

88] axit (Z)-3-((6-((4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)carbonyl)-3-ethylbenzo[d]thiazol-2(3H)-ylidin)amino)-2,2-dimetylpropanoic.

8. Dược phẩm để ức chế enteropeptidaza chứa hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này và chất pha loãng hoặc tá dược.

9. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh chuyển hoá, chứa hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này và chất pha loãng hoặc tá dược.

10. Hợp chất, chất đồng phân quang học của hợp chất này, hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó trong Công thức hoá học 1a và 1b,

mỗi gốc R1 và R6 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế, hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 6 cạnh không được thế hoặc được thế;

mỗi gốc R3 và R4 độc lập là H, F, Cl, Br, I, hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế; và

R5 là amidin, hoặc guanidin; và

trong đó trong Công thức hoá học 1b, R2 là H hoặc C1-C6 alkyl không được thế hoặc được thế.